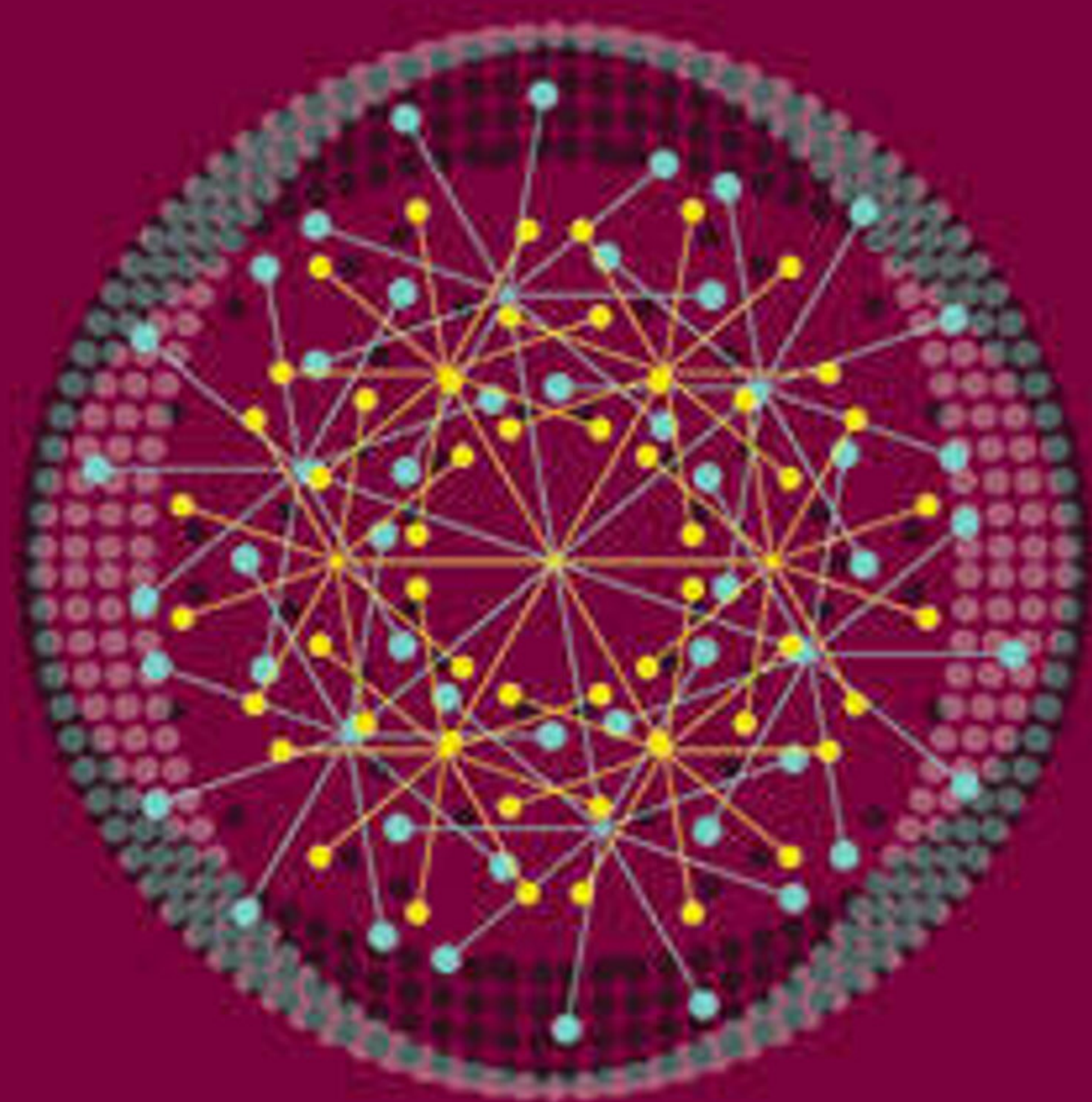


Psihiatrie, psihanaliză și noua biologie a minții

ERIC KANDEL ESTE LAUREAT AL
PREMIULUI NOBEL PENTRU MEDICINĂ

Eric R. Kandel



TREI

PSIHLOGIE
PSIHOTERAPIE

68.499

117 - 19.828

ERIC R. KANDEL

Psihiatrie, psihanaliză și noua biologie a minții

Traducere din engleză de
Anacaona Mîndrilă-Sonetto

Consultant științific
Eugen Hriscu

B.C.U. IASI

780738


TREI

Editori:
SILVIU DRAGOMIR
VASILE DEM. ZAMFIRESCU

Director editorial:
MAGDALENA MĂRCULESCU

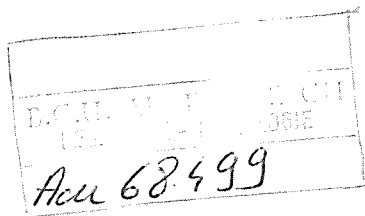
Coperta:
FABER STUDIO

Director producție:
CRISTIAN CLAUDIU COBAN

Redactor:
VICTOR POPESCU

Dtp:
OFELIA COȘMAN

Corectură:
RODICA PETCU
LORINA CHIȚAN



Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
KANDEL, ERIC R.

Psihiatrie, psihanaliză și noua biologie a minții / Eric R. Kandel ;
trad.: Anacaona Mîndrilă-Sonetto; consultant științific:
Eugen Hriscu. - București : Editura Trei, 2013
ISBN 978-973-707-727-1

I. Mîndrilă-Sonetto, Anacaona (trad.)

II. Hriscu, Eugen

616.89
159.964.2

Titlul original : Psychiatry, Psychoanalysis
and the New Biology of Mind
Autor: Eric R. Kandel

Copyright © 2005 American Psychiatric
Publishing, Inc., Washington
D.C. and London, UK.

Copyright © Editura Trei, 2013
pentru prezenta ediție

C.P. 27-0490, București
Tel./Fax: +4 021 300 60 90
e-mail: comenzi@edituratrei.ro
www.edituratrei.ro

ISBN 978-973-707-727-1

Cuprins

- 9 Cuvânt-înainte
Herbert Pardes, M.D.
- 13 Introducere
- 27 Capitolul 1. Psihoterapia și sinapsa singulară.
Impactul gândirii psihiatrice asupra cercetării neurobiologice
Eric R. Kandel, M.D.
Cu un comentariu de Judith L. Rapoport, M.D.
- 55 Capitolul 2. Un nou cadru intelectual pentru psihiatrie
Eric R. Kandel, M.D.
Cu un comentariu de Thomas R. Insel, M.D.
- 91 Capitolul 3. Biologia și viitorul psihanalizei.
Un nou cadru intelectual pentru psihiatrie — o revizuire
Eric R. Kandel, M.D.
Cu un comentariu de Arnold M. Cooper, M.D.
- 145 Capitolul 4. De la metapsihologie la biologia moleculară.
Explorări asupra naturii anxietății
Eric R. Kandel, M.D.
Cu un comentariu de Donald F. Klein, M.D. și Joseph LeDoux, Ph.D.
- 199 Capitolul 5. Neurobiologia și biologia moleculară. A doua întâlnire
Eric R. Kandel, M.D.
Cu un comentariu de Eric J. Nestler, M.D., Ph.D.
- 247 Capitolul 6. Neuroștiințele. Un secol de progres
și misterele neelucidate
Thomas D. Albright, Ph.D., Thomas M. Jessell, Ph.D.,
Eric R. Kandel, M.D., Michael I. Posner, Ph.D.
Cu un comentariu de Steven E. Hyman, M.D.

- 6 399 Capitolul 7. Biologia moleculară a stocării mnezice.
Un dialog între gene și sinapse
Eric R. Kandel, M.D.
Cu un comentariu de Charles F. Zorumski, M.D.
- 437 Capitolul 8. Genele, creierul și înțelegerea de sine.
Aspirația biologiei către un nou umanism
Eric R. Kandel, M.D.
Cu un comentariu de John M. Oldham, M.D.
- 449 Postfață
- 455 Colaboratori
- 457 Indice de termeni

*Pentru Paul și Minouche,
de la care am învățat multe lucruri
despre biologia minții*

Cuvânt-înainte

Eric Kandel este primul psihiatru american laureat al Premiului Nobel pentru fiziologie sau medicină și doar al doilea psihiatru care a obținut această distincție în cei 102 ani de istorie a acestui premiu. O mare parte din activitatea lui Kandel s-a desfășurat la Colegiul de Medicină și Chirurgie din cadrul Universității Columbia, unde deține de 20 de ani titlatura de profesor emerit, cel mai înalt rang academic al acestei instituții. Se numără printre cei doar 11 savanți de la Columbia cărora li s-a acordat această distincție. În plus, este profesor la catedrele de psihiatrie, fiziologie și biochimie.

L-am cunoscut pe Eric la sfârșitul anilor 1960, când eram împreună cu familia mea în concediu, în Wellfleet, Massachusetts, un sătuc din Cape Cod, unde se află casa de vacanță a lui Eric și a soției sale, Denise. În anii ce au urmat am ajuns să-l cunosc bine, deopotrivă în calitate de coleg și în calitate de prieten. Câtă vreme am condus Institutul Național de Sănătate Mentală, i-am cerut în repetate rânduri sfatul. La vremea când am sosit la Columbia ca președinte al catedrei de psihiatrie, nu m-a surprins să constat că Eric se număra printre membrii stabili ai comunității academice și că sfatul său era prețuit la toate nivelurile universității.

Eric Kandel și-a obținut diploma de licență la Colegiul Harvard și și-a făcut studiile medicale la Facultatea de Medicină a Universității New York. A efectuat formări postdoctorale la Institutul Național de Sănătate Publică între 1957 și 1960 și apoi și-a făcut rezidențiatul în psihiatrie la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts, afiliat Facultății de Medicină Harvard. În 1962 a obținut o bursă de studii cu durata de un an la Institutul Marey din Paris, sub conducerea lui Ladislav Tauc, unde și-a început studiile asupra melcului de mare *Aplysia*.

Eric a sosit la Columbia în anul 1974 în calitate de director fondator al Centrului pentru Neurobiologie și Comportament. În 1984, Institutul de Medicină Howard Hughes i-a cerut ca, împreună cu Richard Axel și James Schwartz, să înființeze la Columbia un institut de medicină Howard Hughes



în domeniul neuroștiințelor. La rândul lor, cei trei i-au recrutat pe Tom Jessell și Steven Siegelbaum. Aceste măsuri au ajutat Centrul pentru Neurobiologie și Comportament de la Columbia să devină probabil grupul de cercetare cel mai important la nivel mondial în domeniul neurologiei. Ca director al centrului, Eric a organizat cursul de neuroștiințe destinat studenților la medicină de la Columbia, un curs ce combină biologia fundamentală a creierului și comportamentului cu o introducere în neurologia și psihiatria clinică. Împreună cu James Schwartz și mai târziu cu Tom Jessell, Eric a coordonat elaborarea tratatului *Principles of Neural Science* (*Principiile neuroștiințelor*), lucrare recunoscută în prezent la nivel general ca tratatul-standard în acest domeniu.

Cercetările lui Eric s-au concentrat asupra bazei moleculare a plasticității sinaptice la nivelul sistemului nervos central și asupra relației dintre această plasticitate și procesele cognitive. Analizând forme simple de învățare la *Aplysia* la nivelul celular și la cel molecular, combinând apoi această analiză cu genetica moleculară și extinzând-o apoi asupra unor forme de învățare la șoarece, Eric a inițiat studierea plasticității sinaptice de lungă durată și a relației acesteia cu învățarea și cu stocarea mnezică.

Descoperirile sale sunt numeroase. El a furnizat primele dovezi directe cum că învățarea conduce la modificări ale intensității la nivelul căilor sinaptice și că memoria este asociată cu durabilitatea acestor modificări. De asemenea, succesul înregistrat de Eric în evidențierea corelației între biologia moleculară și comportament a avut o influență extraordinară. El a arătat că memoria de lungă durată se deosebește de cea de scurtă durată prin faptul că necesită activarea unei serii de gene și că acest program genetic duce la formarea de noi legături sinaptice.

Activitatea lui Eric — și persoana lui — reprezintă o sursă de mândrie pentru psihiatrie. El a stimulat dezvoltarea carierei mai multor tineri cercetători importanți și, prin aceasta, a stimulat foarte mult aflulul de oameni și idei pe teritoriul studierii la nivel molecular a comportamentului.

Pentru aceste realizări, Eric a fost ales, în anul 1974, membru al Academiei Naționale de Științe și ulterior a primit titluri onorifice de la 12 instituții academice. A fost laureat al Premiului Albert Lasker pentru cercetare în medicină fundamentală, a primit Medalia Națională pentru Științe din partea președintelui Reagan, Premiul Internațional Gairdner pentru realizări de excepție în domeniul științelor medicale, Premiul Harvey pentru medicină acordat de Institutul Technion din Israel, Premiul Wolf în Israel, Premiul Bristol-Myers Squibb pentru realizări deosebite în cercetare în domeniul neuroștiințelor și Premiul

Heineken pentru medicină în Olanda, pe lângă Premiul Nobel pentru fiziologie sau medicină.

Cele opt articole publicate anterior, adunate aici, acoperă o gamă de probleme din domeniile neurobiologie, psihiatrie și psihanaliză și au influențat evoluția psihiatriei pe parcursul ultimelor trei decenii. Interesul timpuriu față de psihanaliză și formarea clinică i-au permis lui Eric să aprecieze profund implicațiile muncii sale pentru domeniul psihologiei. Pe de altă parte, interesul constant față de psihiatrie a avut un mare impact asupra direcției de ansamblu a activității sale. O idee centrală a gândirii lui Eric este aceea că mai buna înțelegere a proceselor biologice implicate în învățare și memorie ne va permite să înțelegem comportamentul și perturbările acestuia, aspirație împărtășită de numeroși psihiatri de frunte, printre care Sigmund Freud.

Eseurile excepționale adunate laolaltă în volumul de față vor constitui o lectură valoroasă pentru toți cei interesați de aceste domenii de cercetare și vor fi prețuite drept resursă pentru reflecțiile noastre îndreptate asupra viitorului.

Herbert Pardes, M.D.

Introducere

În concordanță cu aspirația mea îndelungă de a deveni psihanalist, mi-am luat diploma de medic psihiatru la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts al Facultății de Medicină Harvard, la începutul anilor 1960, și mi-am făcut rezidențiatul acolo. Apoi am schimbat direcția. Am hotărât să nu-mi fac formarea în psihanaliză și chiar să nu intru în practica clinică; în loc de aceasta, am petrecut următorii 40 de ani făcând cercetări de biologie — elaborând o abordare reduționistă a învățării și memoriei, cu experimente apelând mai întâi la melci și apoi la șoareci.

Ca urmare a schimbării radicale a parcursului carierei mele, sunt întrebate deseori: „Ce ai câștigat din formarea ca psihiatru? A fost profitabilă pentru cariera în domeniul neuroștiințelor?” Întrebările de acest fel mă surprind de fiecare dată, deoarece mie îmi este clar că formarea ca psihiatru și interesul meu față de psihanaliză sunt centrale în gândirea mea; ele mi-au oferit o perspectivă asupra comportamentului care a influențat aproape toate aspectele muncii mele. Dacă aș fi sărit peste rezidențiat și aș fi plecat în Franța mai devreme, ca să lucrez într-un laborator de biologie moleculară — cu Jacques Monod și François Jacob la Paris, să spunem —, poate că m-aș fi ocupat de biologia moleculară a creierului într-un moment ceva mai timpuriu al carierei mele. Însă ideile dominante care mi-au influențat activitatea și mi-au alimentat interesul față de memoria conștientă și cea inconștientă derivă dintr-o perspectivă asupra psihicului pe care mi-au deschis-o psihiatria și psihanaliza.

Eseurile din volumul de față reflectă această influență. Ele dezvăluie totodată influența neurobiologiei asupra concepției mele despre psihiatrie și psihanaliză, mai concret speranța mea că biologia moleculară va oferi o perspectivă nouă asupra studierii comportamentului și că înțelegerea ce va rezulta de aici va duce la o nouă știință a minții, una fundamentată pe cadrul empiric riguros al biologiei moleculare, dar care încorporează conceptele umaniste ale psihanalizei.

Când revăd aceste eseuri, unele dintre ele fiind scrise cu peste 30 de ani în urmă, văd și mai limpede faptul că unul dintre marile privilegii ale unei cariere academice este posibilitatea de a da curs unor interese variate în momente diferite ale vieții. În diversele perioade ale carierei mele m-am ocupat de psihanaliză și psihiatrie, de neurobiologia celulară și, începând din 1980, de biologia moleculară. Am beneficiat foarte mult de pe urma libertății pe care mi-a oferit-o viața academică și am învățat atât din gândirea analitică nuanțată a psihanalizei și psihiatriei, cât și din metodele riguroase ale biologiei moderne. Tranzițiile din cariera mea nu au fost întâmplătoare; ele au reflectat evoluția ideilor mele despre cum poate fi studiată cel mai eficient stocarea mnezică.

Interesul meu față de memorie datează din fragedă copilărie. M-am născut în Viena în noiembrie 1929, cu opt ani înainte ca Austria să adopte vederile lui Hitler. În aprilie 1939, fratele meu și cu mine am emigrat în Statele Unite, urmați după câteva luni de părinții noștri. Ca student la Colegiul Harvard, am încercat să-mi înțeleg trecutul european. M-am înscris la cursuri avansate la o disciplină numită „istorie și literatură” și am ales ca temă pentru lucrarea de disertație atitudinile față de național-socialism ale trei scriitori germani. Fiecare dintre scriitorii examinați de mine — Carl Zuckmayer, Hans Carossa și Ernst Junger — reprezenta o altă poziție pe spectrul reacțiilor intelectuale la național-socialism. Zuckmayer, un liberal curajos și critic de o viață al național-socialismului, a părăsit Germania devreme și a plecat mai întâi în Austria, apoi în Statele Unite. Hans Carossa, medic-poet, a adoptat o poziție neutră și a rămas în Germania. El și alți adversari intelectuali mai pasivi ai lui Hitler au recurs la o așa-numită emigrare interioară: fizic au rămas în Germania, însă spiritul lor se afla în altă parte. Ernst Junger, un chipeș ofițer german la vremea Primului Război Mondial, a ridicat în slăvi virtuțile războinicului și a fost un precursor intelectual al naziștilor.

Deși tema disertației mele mă fascina — era prima mea realizare intelectuală independentă de proporții —, n-am continuat studierea istoriei intelectuale a Europei moderne. La Harvard m-am împrietenit cu mai mulți studenți care se născuseră la Viena și ai căror părinți erau psihanalști din cercul lui Freud. Datorită Annei Kris (ulterior Anna Kris Wolf), a început să mă intereseze psihanaliza. Ea m-a prezentat părinților ei, Ernst și Marianne Kris, doi oameni remarcabili și talentați, deosebit de entuziaști în ce privește viitorul psihanalizei și care m-au încurajat să mă gândesc la o carieră în domeniul lor.

În anii 1950, psihanaliza părea să aibă un viitor foarte promițător. Elaborase un set de idei noi despre psihic și procesele psihice inconștiente, precum și despre factorii complecși ce motivează comportamentul uman. Posibilitatea

de a deveni psihanalist îmi părea atrăgătoare. Cine alegea această carieră la începutul anilor 1950 trebuia să urmeze Facultatea de Medicină; ca urmare, în 1956 m-am înscris la Facultatea de Medicină a Universității New York.

Pe parcursul celor patru ani de facultate am rămas fidel planului de a deveni un psihiatru de orientare psihanalitică. În ultimul an, fiind de părere că un psihanalist ar trebui să aibă cunoștințe despre biologia funcțiilor cerebrale, m-am înscris să fac un semestru facultativ la laboratorul de neurofiziologie al Universității Columbia. Această părere reprezenta o concepție minoritară în comunitatea psihanalitică, însă nu era în niciun caz unică. Doi psihanalști pe care îi cunoscusem, Lawrence Kubie și Mortimer Ostow, aveau studii de neurologie. Amândoi apreciau importanța descoperirii lui Wilder Penfield că stimularea suprafețelor lobului temporal determină experiențe de tip mnezic. Atât Kubie, cât și Ostow au scris articole pentru revista *Psychoanalytic Quarterly* în care sugerau că unele dintre ideile psihanalizei ar putea fi validate prin explorarea directă a creierului uman. Pentru mine, gândul că ideile esențiale ale psihanalizei cu privire la structura psihică ar putea fi reprezentate în termeni biologici era pur și simplu fascinant.

Semestrul facultativ la Columbia mi-a dat ocazia de a lucra cu doi neurofiziologi de excepție, Dominick Purpura și Harry Grundfest. Experiența a avut o influență profundă asupra mea. Totodată, a avut drept urmare o foarte dezirabilă funcție postdoctorală la Institutul Național de Sănătate Publică (NIH), funcție care bănuiesc că mi-a fost oferită în bună măsură datorită nominalizării din partea lui Grundfest. După ce mi-am terminat stagiatura ca medic, m-am angajat la Institutul Național de Sănătate Mentală al NIH în calitate de cercetător asociat și membru al Serviciului de Sănătate Publică. Când am intrat la NIH, eram un cercetător plin de entuziasm, însă fără experiență; după trei ani am ieșit de acolo un neurofiziolog competent.

Am fost extrem de norocos. În al doilea an al meu la NIH, Alden Spencer (un coleg, și el cercetător asociat) și cu mine am efectuat prima înregistrare intracelulară a semnalelor bioelectrice de la nivelul hipocampului, o formațiune a creierului mamiferelor implicată în memorie, studiată de Wilder Penfield și Brenda Milner. Alden și cu mine eram în culmea fericirii. Doi cercetători tineri și cu relativ puțină experiență reușiseră să deschidă un nou sector de cercetare. Am obținut primele rezultate în toamna anului 1958. Întrucât mă angajasem deja să-mi încep rezidențiatul ca psihiatru în iulie 1959, i-am scris doctorului Jack Ewalt, directorul Centrului de Sănătate Mentală din Massachusetts și profesor de psihiatrie la Facultatea de Medicină Harvard, descriindu-i situația și întrebându-l dacă ar fi posibil să obțin o amânare de un an. Mi-a răspuns

imediat să rămân cât e nevoie. Acel al treilea an s-a dovedit crucial nu doar pentru cercetările mele, în colaborare cu Alden, asupra hipocampului, ci și pentru maturizarea mea ca om de știință.

Încurajat de acest început cordial, l-am vizitat pe doctorul Ewalt la sosirea mea la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts, pe 1 iulie 1960. L-am întrebat dacă ar fi cu putință să primesc un spațiu și niște resurse modeste ca să-mi înființez un laborator. S-a uitat la mine uluit, după care mi-a arătat teancul de CV-uri de la ceilalți 22 de rezidenți care urmau să-și înceapă formarea, răcnind: „Cine te crezi?! Ce te face să crezi că ești mai bun decât toți ceilalți?”

Am fost foarte surprins atât de conținutul remarcilor sale, cât și de ton. În toți anii de studenție la Harvard și la Universitatea New York, niciunul dintre profesorii mei nu-mi vorbise astfel. L-am asigurat că nu-mi fac iluzii în ce privește aptitudinile mele clinice comparativ cu cele ale colegilor mei, dar că am trei ani de experiență în cercetare și că nu vreau să las această experiență să lăncezească.

Dr. Ewalt mi-a spus să merg în secție și să îngrijesc pacienți. Am plecat din biroul lui deprimat și confuz și mi-a trecut prin minte ideea de a mă transfera în programul de rezidențiat de la Administrația veteranilor din Boston. Jerry Lettvin, un neurobiolog și prieten căruia i-am descris conversația, m-a îndemnat să aleg postul de la Administrația veteranilor, afirmând: „Să lucrezi la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts seamănă cu înțotul într-o vâltoare”.

Totuși, datorită reputației excelente a programului de rezidențiat psihiatric, am hotărât să-mi înghit mândria și să rămân la centru. Decizia s-a dovedit înțeleaptă: câteva zile mai târziu am făcut o vizită peste drum, la catedra de fiziologie a Facultății de Medicină Harvard, și am discutat despre situația mea cu Elwood Henneman, neurofiziolog principal în corpul didactic, iar acesta mi-a oferit imediat spațiu în laboratorul său. După câteva săptămâni, dr. Ewalt a venit la mine și mi-a spus: „Înțeleg de la Steven Kuffler și Elwood Henneman, colegii mei de la Facultatea de Medicină, că ești un om în care merită investit. De ce ai nevoie? Cum te pot ajuta?” Apoi mi-a pus la dispoziție toate resursele necesare pentru a-mi continua cercetările în laboratorul lui Henneman pe toată durata celor doi ani de rezidențiat.

În vremea aceea, rezidenții lucrau de la ora 8:30 până la 17:00 și erau rareori de serviciu seara și în weekend. Ca urmare, am putut să desfășor în timpul liber o serie de experimente destul de interesante și întru câțva originale asupra celulelor neuroendocrine ale hipotalamusului. În acele experimente am constatat că celulele neuroendocrine au toate caracteristicile electrofiziologice

ale celulelor nervoase propriu-zise. Aceasta a fost prima dovadă directă că acele celule cerebrale care par glandulare și secretă hormoni funcționează totodată ca și celulele nervoase în ce privește capacitatea de transmitere a semnalelor.

Începând de atunci, dr. Ewalt a devenit un susținător ferm al cercetărilor mele și a făcut tot posibilul pentru a mă ajuta să mă dezvolt ca om de știință. Eram încă în al doilea an de rezidență când m-a numit într-un post permanent de funcționar public al statului Massachusetts, dându-mi astfel posibilitatea de a rămâne pe durată nedeterminată. Trei ani mai târziu, în 1965, când începeam să mă gândesc să mă mut la New York, foarte influența și charismatica psihianalistă Grete Bribing s-a retras de la conducerea secției de psihiatrie a Spitalului Beth Israel. Dr. Ewalt și Howard Hiatt, conducătorul comisiei de recrutare și președintele secției medicale de la Beth Israel, mi-au oferit postul.

Deși am hotărât să nu profit de ocazie, preferând cariera în cercetare, i-am rămas profund îndatorat doctorului Ewalt pentru sprijinul oferit mie și altor persoane orientate spre cercetare. El considera că știința fundamentală se va dovedi importantă pentru viitorul psihiatriei, atitudine contrară concepției dominante de la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts. Elvin Semrad, șeful serviciilor clinice, și majoritatea supervisorilor noștri erau orientați ferm spre teoria și practica psihianalitică. Puțini dintre ei gândeau în termeni de biologie, puțini erau familiarizați cu psihofarmacologia și cei mai mulți ne descurajau de la lectura literaturii psihiatrice și chiar psihianalitice, întrucât considerau că ar trebui să învățăm de la pacienții noștri, nu din cărți.

Mă grăbesc să adaug că, în ciuda îngustimii și a lipsei de curiozitate vădite de mulți dintre profesorii clinicieni, am învățat totuși foarte mult ca rezidenți. Am beneficiat de supervizare excelentă pentru psihoterapia individuală. În plus, am învățat foarte mult unii de la alții. Am avut norocul de a avea în seria mea mai multe persoane extraordinar de înzestrate intelectual: Judith L. Rapoport, Joseph Schildkraut, Paul Wender, Alan Hobson, Paul Sapien, Tony Kris, Ernest Hartmann, George Vaillant și Dan Buie au devenit ulterior personalități de frunte în psihiatria americană. Ne-am influențat reciproc și într-o anumită măsură ne-am cizelat spiritul critic.

Rezidenții au organizat un grup de discuții pe teme de psihiatrie descriptivă care se întrunea lunar. Tony Kris l-a invitat pe Mark Altschule, un internist de excepție de la Harvard interesat de schizofrenie, să conducă discuția. Am prezentat pe rând un eseu original pe care îl pregătiserăm pentru ocazia respectivă. Mi-l amintesc în mod deosebit pe Vaillant susținând o lucrare excepțională despre prognosticul bun și prognosticul prost în schizofrenie.

Anterior sosirii noastre, Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts nu invitase aproape niciodată vorbitori din afară ca să li se adreseze rezidenților sau profesorilor. Acest lucru reflectă siguranța de sine lăudăroasă a Universității Harvard și a Bostonului în general, reprezentată cel mai bine de anecdota despre cucoana din Boston care, întrebată unde a călătorit, a răspuns: „De ce să călătoresc? Sunt deja la destinație”.

Ca urmare, Kris, Schildkraut și cu mine am inițiat prezentări de caz academice care aduceau în spital oameni importanți, cu concepții noi, care să vorbească personalului. În perioada de la NIH fusesem vrăjit de o prelegere a lui Seymour Kety în care acesta a analizat contribuțiile geneticii la schizofrenie. M-am gândit, ca urmare, să începem seria de prelegeri cu acest subiect. În anul 1961 n-am reușit să găsim în tot Bostonul niciun psihiatru care să știe ceva pe această temă. Am aflat cumva că Ernst Mayr, marele biolog evoluționist de la Harvard, era prieten cu regretatul Franz Kallmann, pionier în domeniul geneticii schizofreniei. Mayr a acceptat cu generozitate să vină și ne-a oferit două prelegeri (splendide) pe tema geneticii în bolile psihice.

Intrasem în Facultatea de Medicină cu o credință fermă în viitorul promițător al psihanalizei. Acum am început să pun la îndoială psihanaliza. Nu eram singurul: părerile mele erau împărtășite de Paul Wender, Alan Hobson, Judith Livant Rapoport, Tony Kris și Ernest Hartmann. Din acest grup, probabil că Tony, Ernest și cu mine aveam atitudinea cea mai îngăduitoare față de psihanaliză.

La NIH avusesem parte de un început bun în ce privește studiile mele asupra hipocampului, care are un rol important în procesul stocării mnezice a datelor și evenimentelor. Totuși, funcțiile și circuitele neuronale ale hipocampului sunt foarte complexe și mi-am dat seama treptat că, dacă e ca puterea biologiei moderne să fie folosită în studierea memoriei, demersul ar trebui să înceapă cu cele mai simple exemple de învățare și memorie — altfel spus, folosind ca abordare reducționismul radical. Ca urmare, am decis să studiez melcul marin *Aplysia*. Hotărâsem că după doi ani la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts voi petrece un an la Paris, lucrând cu *Aplysia*. Din fericire, s-a dovedit a fi o alegere profesională productivă și care mi-a făcut multă plăcere.

M-am întors la Harvard în 1963 ca monitor la catedra de psihiatrie. Îmi desfășuram cercetările asupra melcului *Aplysia* cu normă întreagă și petreceam câteva ore pe săptămână supervizând activitatea psihoterapeutică a rezidenților. Privind în urmă, constat uimit cât de mult a progresat psihiatria în ultimii 40 de ani. Chiar și relativ recent, în 1980, mai mulți psihanalști susțineau concepția extremă cum că biologia este irelevantă pentru psihanaliză. Două

întâmplări ilustrează această concepție: una legată de o decizie a mea privind cariera, iar cealaltă, legată de relația între psihiatrie și biologie.

În 1965 am luat o decizie în planul carierei care cred că a fost cea mai dificilă din viața mea. În ciuda faptului că eram bun terapeut și îmi făcea plăcere să lucrez cu pacienții, am hotărât să nu mă înscriu pentru formare la Institutul Psihanalitic din Boston, cum plănuisem (și cum au făcut mulți dintre ceilalți rezidenți de la centru), ci să mă dedic integral cercetării. Într-o dispoziție optimistă, cu decizia luată, soția mea și cu mine ne-am acordat o scurtă vacanță. Am acceptat invitația lui Henry Nunberg de a petrece câteva zile în casa de vacanță de la Yorkton Heights, New York, a părinților lui. Henry ne era prieten foarte apropiat, iar Denise și cu mine îi cunoșteam destul de bine părinții. Tatăl lui, Herman Nunberg, era un psihanalist de excepție și un profesor influent, al cărui tratat îl admiram mult pentru claritate. Avea totodată un interes larg, deși dogmatic, față de numeroase aspecte ale psihiatriei. La prima noastră cină luată împreună, după ce îmi descriesem cu entuziasm noile planuri de carieră, Herman Nunberg s-a uitat la mine uimit și a murmurat: „Am impresia că analiza ta nu a avut succes deplin; se pare că nu ți-ai rezolvat în întregime transferul”.

Comentariul mi s-a părut deopotrivă amuzant și irelevant — și mi-a amintit de incapacitatea lui Elvin Semrad de a înțelege că interesul unui psihiatru față de cercetări asupra creierului nu presupune neapărat respingerea psihanalizei. Citind o versiune anterioară a acestei introduceri, vechiul meu prieten și coleg Donald Klein, un psihiatru și un teoretician cam rigid, a comentat: „O altă chestiune de care ai putea să vrei sau să nu vrei să te ocupi este: ai făcut o analiză personală rodnică? Aceia care au trecut printr-o analiză și consideră că le-a fost utilă își păstrează deseori o atitudine pozitivă față de ideile psihanalitice în general. Rezultatele proaste duc, firește, la evaluări negative”. Sunt categoric de părere că experiența analitică mi-a fost utilă și nu există îndoială că această atitudine pozitivă joacă un rol în insistența mea (Klein ar numi-o „optimismul meu delirant”) asupra ideii că biologia poate să transforme psihanaliza într-o disciplină fundamentată științific. Însă ideea pe care vreau s-o subliniez aici este aceea că, dacă Herman Nunberg ar trăi astăzi, e aproape de neconceput că ar judeca la fel un psihiatru care a trecut la neuroștiințe.

În 1986 am participat la o sesiune de comunicări științifice la New Haven, în cinstea pensionării lui Morton Reiser din funcția de decan al catedrei de psihiatrie a Universității Yale. Morton ne-a invitat, pe mine și pe alți câțiva colegi, să luăm cuvântul. Unul dintre invitați era Marshall Edelson, apropiat al lui Morton, filosof al minții și profesor de psihiatrie la Yale. În prelegerea

sa, Edelson a recapitulat unele dintre argumentele pe care le elaborase în cartea *Hypothesis and Evidence in Psychoanalysis*. A argumentat că încercarea de a lega teoria psihanalitică de un fundament neurobiologic sau de a elabora idei despre medierea diferitelor procese psihice de către diversele formațiuni cerebrale ar trebui respinsă drept expresie a confuziei logice. Psihicul și corpul trebuie abordate separat. A mai afirmat că oamenii de știință ar putea ajunge în cele din urmă la concluzia că distincția între psihic și corp nu e doar o simplă piedică metodologică temporară, izvorâtă din insuficiența gândirii noastre actuale, ci o necesitate logică și conceptuală pe care nicio evoluție ulterioară nu o va atenua vreodată.

Când mi-a venit rândul, am prezentat o lucrare despre învățare și memorie la melc. Am arătat că toate procesele psihice, de la cele mai banale până la cele sublime, izvorăsc din creier și că toate bolile psihice, indiferent de simptomatologie, trebuie să fie asociate cu modificări distinctive la nivelul creierului. Edelson s-a ridicat în picioare în timpul discuțiilor și a spus că, deși e de acord că bolile psihotice sunt tulburări ale funcționării cerebrale, tulburările pe care le-a descris Freud și pe care le văd psihanaliztii în practica lor, cum ar fi nevroza obsesiv-compulsivă și stările de anxietate, nu pot fi explicate pe baza funcționării cerebrale.

Concepțiile lui Edelson și judecata mai personală a lui Herman Nunberg constituie extreme idiosincrasice, dar ele reprezentau gândirea unui număr surprinzător de mare de psihanalizti, nu cu foarte mulți ani în urmă. Caracterul insular al acestor concepții a împiedicat psihanaliza să se dezvolte în epoca de aur recentă a biologiei, însă nădăjduiesc că piedica va dispărea în curând.

Marianne Goldberger a făcut o observație interesantă în legătură cu aceste probleme: nu e vorba că Nunberg sau poate chiar Edelson ar fi considerat că psihicul și creierul sunt separate, ci că nu știau cum să le unească. Începând din anii 1980, modul în care ar trebui să fie unite psihicul și creierul a devenit mai clar și, ca urmare, psihiatria a apărut într-un rol nou. Ea a devenit nu doar beneficiar al gândirii biologice moderne, ci și un stimul pentru această abordare teoretică. În ultimii câțiva ani am văzut un interes însemnat față de biologia psihicului, chiar și în comunitatea psihanalitică. Următorul pas constă în încorporarea componentelor unei perspective psihanalitice în biologia modernă a psihicului și în elaborarea unei concepții unificate, de la psihic la molecule, care îi va inspira intelectual pe psihiatri și va fi satisfăcătoare terapeutic pentru pacienți. Am putea anticipa că această nouă biologie a minții s-ar putea dovedi nu doar centrală în psihiatrie și psihanaliză, ci și de interes pentru toate demersurile academice. Căci avem toate motivele de a crede că biologia

psihicului va constitui domeniul central de interes al savanților moderni din secolul al XXI-lea, așa cum biologia genei a constituit domeniul central de interes în prima jumătate a secolului XX.

Acest volum cuprinde opt eseuri publicate, aranjate tematic, și nu cronologic, și o postfață. Eseurile sunt precedate de comentarii introductive, scrise de Judith L. Rapoport, Tom Insel, Arnold Cooper, Donald Klein, Joseph LeDoux, Eric Nestler, Steve Hyman, Charles Zorumski și respectiv John Oldham. Îi sunt recunoscător fiecăruia în parte pentru eseurile lor savante și lui Herbert Pardes, vechi coleg și prieten, pentru comentariile sale introductive.

Primul eseu, „Psihoterapia și sinapsa singulară. Impactul gândirii psihiatrice asupra cercetării neurobiologice”, se ocupă de problemele ridicate de Edelson. Are la bază prima Prelegere memorială Elvin Semrad, pe care am susținut-o la Clubul Harvard din Boston, pe 9 iunie 1978. Semrad a fost un model de clinician la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts. Persoană extraordinară de charismatică și intervievator strălucit al pacienților, lăsa o impresie de neșters și asupra pacienților noștri, și asupra noastră. Pacienții își aminteau după câțiva ani o singură întâlnire cu Semrad, chiar dacă uitau cu desăvârșire tot ce li se întâmplase în terapie cu noi. Semrad avea o influență magică asupra multor rezidenți datorită intuițiilor sale neașteptate cu privire la pacienți și la bolile acestora. Ne încuraja cu tărie să petrecem timp cu pacienții psihotici, să-i ascultăm cu atenție și să ne pese de ei. Descuraja lectura și cercetarea deoarece credea că lectura ne afectează capacitatea de a-i asculta pe pacienți și de a învăța chiar de la ei. Una dintre faimoasele sale remarci pline de înțelepciune era: „Există cei cărora le pasă de oameni și cei cărora le pasă de cercetare”. Pe Semrad îl preocupa mai puțin chestiunea unei substanțe intelectuale mai consistente a psihiatriei sau cea a avansării cunoașterii în direcția acestui obiectiv și mai mult cea a formării de terapeuți în stare să empatizeze mai profund cu pacienții.

L-am respectat pe Semrad și am învățat de la el, dar între noi a existat un dezacord profund cu privire la rolul cercetării și la cel al unui program de formare în psihiatrie. Mă dezamăgea în mod deosebit incapacitatea lui de a vedea că îngrijirea mai bună a pacienților în psihiatrie cerea cu tărie cunoștințe noi, obținute prin cercetări mai concertate, și că e treaba Facultății de Medicină Harvard să ofere mediul în care să se poată dezvolta aceste cunoștințe. Esul este o încercare de a arăta ce ar putea să însemne pentru psihoterapie cercetarea în domeniul neurobiologiei și cum ar putea perspectiva unificată, psihanalitică și biologică, să influențeze munca de laborator. Ideea centrală a acestui eseu spune că, în măsura în care psihoterapia dă rezultate, o face la același nivel — al

circuitelor neuronale și al sinapselor — la care funcționează și medicamentele, punct de vedere ce începe abia acum să fie explorat în domeniu.

„Un nou cadru intelectual pentru psihiatrie” este o variantă dezvoltată a unei prelegeri pe care am susținut-o în 1997 cu ocazia centenarului Institutului Psihiatric de Stat New York. Esența argumentului meu este că viitorul psihiatriei are rădăcini adânci în trecutul ei și în legătura ei cu biologia și că formarea rezidenților de psihiatrie și de neurologie ar trebui să înceapă pe același teren. Așa cum medicina internă reprezintă formarea de bază pentru rezidenții care devin cardiologi sau nefrologi, la fel, biologia creierului ar trebui să fie preocuparea comună a rezidenților de neurologie și psihiatrie din anul întâi. Eseul „Un nou cadru intelectual pentru psihiatrie” a fost publicat în *American Journal of Psychiatry* și a dat naștere celui mai mare număr de scrisori primite de revistă în ultimii ani ca reacție la un singur articol — desigur, nu toate au fost pozitive.

Eseul „Biologia și viitorul psihanalizei. Un nou cadru intelectual pentru psihiatrie — o revizuire” a fost scris ca răspuns la acele scrisori, dintre care multe se concentrau asupra relevanței biologiei în viitorul psihanalizei. Am descris două alternative de viitor pentru psihanaliză. Într-una, psihanaliza evoluează ca disciplină hermeneutică axată pe dezvoltarea setului puternic de revelații intuitive ale lui Freud asupra psihicului, fără a încerca să caute o bază empirică pentru concluziile-cheie. În cealaltă, psihanaliza devine o sursă de idei bogate ce pot fi testate experimental — adică o știință a psihicului cu fundamente experimentale. Al doilea traiect cere ca psihanaliza să colaboreze cu celelalte științe experimentale. Consider încurajator faptul că posibilitatea de a detecta modificări funcționale la nivelul creierului după psihoterapie a dat naștere la un mod nou și obiectiv de a evalua efectele psihoterapiei asupra pacienților individuali.

„De la metapsihologie la biologia moleculară. Explorări asupra naturii anxietății” este o variantă dezvoltată a Prelegerii memoriale John Flynn prezentată la catedra de psihiatrie a Facultății de Medicină a Universității Yale, pe care am susținut-o într-o formă modificată, ca urmare a invitației lui Donald Klein, la Colegiul american de neuropsihofarmacologie. Publicat în 1983, eseul argumentează că psihiatria are mare nevoie de modele ale tulburărilor psihiatrice bazate pe comportamentul animalelor. Frica învățată este un exemplu excelent: se pot folosi animale care merg, ca și complexitate evolutivă, de la melci la maimuțe, pentru a studia frica învățată, deoarece frica este un comportament universal și este conservată în evoluție. Am dezvoltat și ideea că moleculele și mecanismele celulare ale învățării și memoriei ar putea să reprezinte un alfabet

molecular care poate fi combinat în diferite moduri pentru a produce o gamă de comportamente adaptative și dezadaptative. Această idee s-a dovedit a fi utilă în unele din lucrările mele ulterioare.

„Neurobiologia și biologia moleculară. A doua întâlnire” are la bază un rezumat pe care l-am susținut la sesiunea de comunicări științifice de la Cold Spring Harbor în 1983, la invitația lui James Watson, pe atunci directorul Laboratorului Cold Spring Harbor. L-am cunoscut pe Watson la începutul anilor 1970, când făceam parte din corpul didactic al Universității New York. Începuseră să-l intereseze neuroștiințele și s-a gândit că Laboratorul Cold Spring Harbor ar trebui să organizeze un curs de vară în acest domeniu. M-a rugat să-l ajut să organizeze un curs bazat pe *Aplysia*. Am avut norocul de a-i recruta pe JacSue Kehoe și Philippe Ascher, doi tineri neurobiologi francezi de excepție care lucrează cu *Aplysia*, ca să conducă partea experimentală a cursului. Pentru curs au fost organizate și două serii paralele de prelegeri, una susținută de Jack Byrne, Larry Squire, Kier Pearson și mine, iar cealaltă, de John Nicholls. Cursurile au avut mare succes și au stârnit un interes durabil față de neurobiologie la Cold Spring Harbor. Watson a punctat acest interes cu o sesiune de comunicări științifice pe tema „Sinapsa” în 1975 și apoi cu sesiunea de comunicări din 1983, care a fost istorică. Specialiștii în neuroștiințe erau conștienți de o vreme de dezvoltarea biologiei moleculare și mulți biologi moleculari de excepție — printre care Francis Crick, Seymour Benzer, Sidney Brenner și James Watson — intraseră deja pe terenul neurobiologiei. Însă biologia moleculară a avut un impact exploziv asupra domeniului neurobiologiei abia odată cu apariția ADN-ului recombinant. Sesiunea de comunicări din 1983 a semnalat începutul unei activități extraordinare în domeniul neuroștiințelor.

Eseul „Neuroștiințele. Un secol de progres și misterele neelucidate”, publicat în revista *Cell* în 2000, este rezultatul colaborării cu Tom Albright, Tom Jessell și Michael Posner. A fost scris la cererea redactorilor publicației de a trece în revistă realizările neurobiologiei în secolul XX. În unele privințe, eseul este o actualizare a raportului prezentat la Cold Spring Harbor în 1983. În anul 2000, raza de acțiune și ambiția neuroștiințelor erau mai mari, extinzându-se de la gene la procesele psihice. Noi, autorii, am descris emergența noii științe a minții: o mare unificare într-un singur cadru conceptual a psihologiei comportamentului, psihologiei cognitive, neuroștiințelor și biologiei moleculare.

„Biologia moleculară a stocării mnezice. Un dialog între gene și sinapse” este prelegerea pe care am susținut-o la Institutul Karolinska în anul 2000, când mi s-a decernat Premiul Nobel pentru fiziologie sau medicină. Am împărțit premiul cu Arvid Carlsson și Paul Greengard. Carlsson, care descoperise că

dopamina este un neurotransmițător modulator cheie, a avansat ipoteza că transmisia dopaminergică redusă este determinantă în boala Parkinson, în timp ce transmisia sporită contribuie la schizofrenie. Greengard descoperise că dopamina acționează asupra unui receptor care sporește cantitatea mesajului secund, cAMP (adenozin monofosfat ciclic), iar cAMP activează o anumită kinază, proteinkinaza dependentă de cAMP. Această kinază fosforilează o varietate de proteine-țintă la nivelul celulei pentru a iniția acțiuni sinaptice. Greengard a mai descris și faptul că o varietate de neurotransmițători acționează prin mesageri secundari. Mie mi s-a acordat recunoaștere pentru descoperirea faptului că învățarea depinde de modificări ale intensității electrice la nivelul sinapsei. O modificare trecătoare a intensității la nivelul legăturilor sinaptice dă naștere memoriei de scurtă durată, pe când dezvoltarea de noi conexiuni sinaptice prelungește memoria. Învățarea recrutează neurotransmițători modulatori ce acționează asupra receptorilor pentru a spori cantitatea de cAMP, ceea ce activează proteinkinaza dependentă de cAMP și duce la rezistența sinaptică crescută necesară pentru memoria de scurtă durată. În memoria de lungă durată, proteinkinaza dependentă de cAMP se mută în nucleul celulei și determină activarea genelor ce duc la formarea de noi conexiuni sinaptice.

„Genele, creierul și înțelegerea de sine. Aspirația biologiei către un nou umanism” este o versiune abreviată a prelegerii inaugurale pe care am susținut-o în fața promoției 2001 la Colegiul de Medicină și Chirurgie de la Universitatea Columbia. În acest eseu explorez implicațiile cartografierii genomului uman pentru medicină în general și pentru psihiatrie și sănătatea psihică în special. Arăt, de asemenea, că noua știință a minții și studiile asupra genomului uman au implicații sociale care vor fi importante pentru viitorul medicinei.

Închei cu un scurt eseu, „Postfață. Revenire la psihoterapie și la sinapsa singulară”, în care avansează ideea că a sosit momentul ca psihiatria să facă un pas major înainte. Psihiatria a fost revitalizată de medicamente noi și eficiente și e revoluționată de biologia moleculară, de genetică și de neuroimagistică. Acum trebuie să folosim puterea biologiei și a psihologiei cognitive pentru a aborda sarcina vindecării numeroaselor persoane bolnave psihic care nu beneficiază de pe urma tratamentului medicamentos. Trebuie să așezăm psihoterapia pe baze științifice și să-i explorăm consecințele biologice, folosind imagistica și alte mijloace de evaluare empirice. Pe această cale am putea fi capabili să explorăm care formă de psihoterapie e cea mai eficientă pentru diferitele categorii de pacienți.

Toate aceste eseuri au fost scrise pe parcursul celor 30 de ani în care am fost membru al Colegiului de Medicină și Chirurgie de la Universitatea Columbia și al catedrei de psihiatrie. Am fost recrutat la Columbia în anul 1974 ca director fondator al Centrului pentru Neurobiologie și Comportament, care a ajuns să-i numere printre membri pe Alden Spencer, James H. Schwartz, Irving Kupfermann, Richard Axel (care a primit Premiul Nobel pentru fiziologie sau medicină în 2004), Tom Jessell, John Koester, Steven Siegelbaum, Rene Hen, Lorne Role, Michael Shelanski, Samuel Schacher, Jack Martin, Claude Ghez, Mickey Goldberg și Daniel Saltzman, printre mulți alții. La centru există unul dintre cele mai remarcabile grupuri de specialiști în neuroștiințe din lume. Multe din ideile discutate în aceste eseuri au luat ființă în interacțiuni cu colegii mei; maturizarea științifică în acest mediu intelectual elevat s-a numărat printre marile bucurii și privilegii ale carierei mele.

În 1984, Richard Axel, James H. Schwartz și cu mine am fost invitați de Donald Fredrickson, președintele Institutului de Medicină Howard Hughes, să elaborăm un program de neuroștiințe al Institutului de Medicină Howard Hughes la Columbia. Acest lucru ne-a permis să-l recrutăm pe Thomas Jessell de la Harvard și să-l păstrăm pe Steve Siegelbaum la Columbia. Eu am fost numit cercetător principal. Conducerea Institutului de Medicină Howard Hughes și-a încurajat în mod constant cercetătorii să aibă o perspectivă pe termen lung asupra muncii lor, astfel încât să abordeze probleme dificile. Cercetarea asupra biologiei moleculare a învățării și memoriei îndeplinește de bună seamă ambele criterii, mai ales pentru cineva care a ajuns la această problemă de pe terenul psihanalizei!

Eric R. Kandel, M.D.

„Psihoterapia și sinapsa singulară”

Judith L. Rapoport, M.D.

„Psihoterapia și sinapsa singulară: impactul gândirii psihiatrice asupra cercetării neurobiologice”, eseu scris în 1979, prezintă o analiză lucidă și remarcabil de oportună a progreselor făcute în înțelegerea impactului experienței asupra structurii și funcției biologice. De la cercetările asupra experiențelor timpurii de creștere în condiții neprielnice, potențate eventual de depriarea senzorială, până la datele din observațiile clinice timpurii ale lui Spitz, la manipulările creșterii puilor de primate întreprinse de soții Harlow și la experimentele elegante ale lui Hubel și Wiesel asupra deprivării vizuale, Eric Kandel arată în ce măsură poate fi crucială experiența potrivită la momentul potrivit pentru dezvoltarea psihică și neurobiologică normală.

Activitatea lui Eric Kandel a avut la bază demersul de obișnuire și sensibilizare al melcului *Aplysia californica*, profitând de sistemul nervos limitat al acestui organism, care permitea identificarea facilă a celulelor nervoase relevante. Folosind înregistrări electrofiziologice pentru celule singulare, Kandel și studenții săi au pus în evidență schimbări de lungă durată, sub forma excitației motorii scăzute, care au survenit în timpul obișnuirii. În cazul sensibilizării a avut loc un proces paralel și opus, care a dovedit că facilitarea presinaptică crește în acest caz eliberarea de neurotransmițători în urma expunerii la un stimul nociv.

Kandel și-a dezvoltat între timp în mod remarcabil aceste studii și, astfel, ne-a lărgit înțelegerea la nivel molecular a modificărilor comportamentale, cu implicații largi pentru învățare și memorie. A existat într-adevăr o mare schimbare în domeniul psihiatriei: centrele de psihiatrie academică sunt orientate spre cercetare, iar diferitele combinații între tehnicile imagistice cerebrale, de genetică moleculară și de epidemiologie constituie coloana vertebrală a majorității cercetărilor de psihiatrie clinică la nivelul facultăților de medicină

(pentru exemple excelente vezi Caspi *et al.*, 2003 și Hariri, 2002). Pentru accelerarea acestui progres ar fi relativ simplu să se contopească unitățile de cercetare ale departamentelor de neurologie și psihiatrie din numeroase centre medicale.

Mesajul din 1979 al acestei lucrări, ce subliniază dualitatea personalului nostru medical, rămâne valabil și astăzi. Îmi amintesc și eu dualitatea experienței rezidenței la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts, împreună cu Kandel, deși cu o diferență: mie ritmul nu mi-a părut niciodată lejer! Ne concentrăm într-adevăr pe experiența clinică personală și pe cea avută cu un număr atât de mare de supervizori, încât mergeam în pas alert sau fugeam mai mereu spre diferite cabinete personale pentru a-mi diseca dialogurile clinice. Spre deosebire de educația mea universitară la Colegiul Swarthmore, unde critica surselor primare era principalul mecanism pedagogic, la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts, singurul punct focal era propria persoană ca instrument terapeutic. Ca atare, activitatea era o combinație de grup de sprijin și ceremonie de inițiere. Există un seminar lunar cu Ives Hendricks, în locuința lui de pe Beacon Hill; avea un stil splendid și excentric de predare clinică, iar mâncarea era extraordinară! Experiența seminarului cu Hendricks era echilibrată de vizitele făcute pacienților de la neurologie împreună cu Sam Horenstein în fiecare sâmbătă dimineața. Sam se mulțumea de obicei să indice semne neurologice subtile la pacienții noștri psihiatrici. Folosind instrumente limitate, ambele seminarii erau practic descriptive. Adevăratul vânt de schimbare a venit din folosirea tot mai largă a medicamentelor antipsihotice și antidepressive. Deși știam că trăim într-o epocă nouă, asistentele mai vârstnice încă ne mai arătau unde sunt cataplasmele calde și cele reci, în caz că vom avea vreodată nevoie de ele. N-am avut, datorită neurolepticelor.

Să revenim la viitor. Practica terapeutică actuală din domeniul sănătății psihice prezintă în mod tulburător o dualitate și mai mare. Ar fi imposibil de unit personalul terapeutic al unităților de psihiatrie și neurologie. Schimbările spectaculoase survenite în psihofarmacologie în anii 1950 și 1960 ne-au oferit medicamente care fac parte acum din arsenalul medicinei generale și au (statistic) o probabilitate mai mică de a fi prescrise de psihiatri. Neuroștiințele au influențat tratamentul tulburărilor neurologice precum boala Alzheimer, însă noile tratamente medicale majore pentru această boală psihiatrică gravă apar cu încetineală și încă nu înțelegem mecanismul unor medicamente importante mai vechi, precum litiul, sau baza eficacității specifice a clozapinei. Munca de zi cu zi a unui psihofarmacolog în sistemul îngrijirilor medicale este aproape o caricatură a dualității noastre terapeutice din 1979: numărul foarte mare de cazuri din clinicile de astăzi face imposibilă orice experiență interpersonală în

afara celor mai superficiale. (Acest lucru alimentează criza actuală a formărilor psihiatrice, întrucât astfel de posturi aduc prea puțină mulțumire în carieră.)

Ca să fim cinstiți, avem deja unele dovezi clinice în privința schimbărilor induse de terapie la nivelul circuitelor cerebrale. Cea mai bine documentată terapie din domeniul nostru este cea comportamentală, care este totodată cea în care s-au văzut aceste modificări neurobiologice (Schwartz *et al.*, 1996). Prin extensie, ne-am putea imagina cu ușurință tratamente comportamentale ale tulburărilor de anxietate, monitorizate prin „consultații la cabinet” cu ajutorul fRMN-ului (rezonanței magnetice funcționale) sau prin activarea nucleului amigdalien.

Prin contrast, terapiile de orientare psihodinamică și psihanalitică sunt practicate în prezent în principal de psihologi fără formare în neuroștiințe. Au existat câteva progrese în ce privește evaluarea terapiei centrate pe simptom și pe relațiile interpersonale (Weissman *et al.*, 1979). Încercarea de a elabora o bază biologică unificată pentru înțelegerea și promovarea tratamentului psihiatric nu a fost împiedicată de lipsa disponibilității specialiștilor în neuroștiințe de a aborda substratul biologic al comportamentelor sociale complexe (Insel și Young, 2001). Și în această privință ne-am putea imagina aplicarea aspectelor neurobiologice ale dezvoltării relației de „atașament” în terapiile viitoare. Dar azi, în 2004, cei mai mulți dintre noi am fi de acord că mai avem cale lungă de parcurs pentru a reconcilia relația între biologie și psihiatrie și mulți s-ar îndoi chiar dacă merită să ne angajăm în acest demers. Cert este că pe tot teritoriul medicinei, chiar și în cazul afecțiunilor cărora li se cunoaște o cauză biologică specifică, în absența unui leac absolut, continuă să existe o nevoie crucială de clinicieni implicați, care să-l ajute pe pacient să-și înțeleagă boala și să-i facă față.

Bibliografie

- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T., *et al.*: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301: 386–389, 2003
- Hariri, A., Mattay, V.S., Tessitore, A., *et al.*: Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 297: 400–403, 2002
- Insel, T., Young, L.J.: The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* 2: 129–136, 2001
- Kandel, E.: Psychotherapy and the single synapse. *N Engl J Med* 301: 1028–1037, 1979
- Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Baxter, L.R., *et al.*: Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53: 109–113, 1996
- Weissman, M., Prousoff, B., Dimascio, A., *et al.*: The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. *Am J Psychiatry* 136: 555–558, 1979

Psihoterapia și sinapsa singulară

Impactul gândirii psihiatrice asupra cercetării neurobiologice¹

Eric R. Kandel, M.D.

Titlul acestei prelegeri este în cel mai bun caz prematur și, foarte probabil, exagerat, însă l-am adoptat din două motive. În primul rând, doresc să subliniez tensiunea perpetuă ce există pe teritoriul psihiatriei între explicațiile de factură biologică și cele de factură psihologică ale comportamentului. În al doilea rând, vreau să iau în discuție ideea simplistă, dar poate utilă, că nivelul ultim de rezoluție pentru înțelegerea mecanismului de funcționare al intervenției psihoterapeutice este identic cu nivelul la care încercăm în prezent să înțelegem mecanismul de funcționare al intervenției psihofarmacologice — nivelul celulelor nervoase individuale și al legăturilor sinaptice dintre ele.

Mă voi referi la a doua chestiune ceva mai târziu. Mai întâi aș vrea să iau în discuție tensiunea de pe teritoriul psihiatriei. Deși această tensiune există de mult și este aproape universală, m-am confruntat cu ea pentru prima oară

¹ Acest articol a fost publicat inițial în *New England Journal of Medicine*, volumul 301, numărul 19, 1979, pp. 1028–1037.

Autorul este afiliat la Divizia de neurobiologie și științe comportamentale, catedra de fiziologie și Departamentul de psihiatrie, Universitatea Columbia, la Colegiul de Medicină și Chirurgie și la Institutul Psihiatric de Stat New York.

Susținut de un subsidiu pentru cercetare științifică (MH-18558) și de fonduri (MH-26212 și NS-12744) din partea Institutului Național de Sănătate Publică.

Bazat pe prima Prelegere memorială anuală Elvin V. Semrad, susținută la Clubul Harvard din Boston la 9 iunie 1978. Dr. Semrad s-a născut în 1909, în localitatea Abie din Nebraska. Și-a efectuat studiile în Nebraska, iar formarea în psihiatrie, la Spitalul de Boli Mentale din Boston, la Spitalul McLean și la Institutul de Boli Mentale din Boston. În 1952 a fost ales în corpul didactic al Facultății de Medicină Harvard și a devenit directorul clinic al Centrului de Sănătate Mentală din Massachusetts. Dr. Semrad renunțase recent la funcția sa de profesor de psihiatrie clinică la Facultatea de Medicină Harvard când a murit subit, la 7 octombrie 1976.

în anul 1960, când am intrat în programul de rezidențiat de la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts. Privind în jurul meu, m-a izbit faptul că seria de rezidenți din care făceam parte, un grup foarte agreabil și inteligent, era totuși radical divizată în privința unei chestiuni de bază: măsura în care se accepta că actuala concepție psihianalitică despre psihic oferă cadrul conceptual adecvat pentru activitatea psihiatrică viitoare. În această chestiune eram împărțiți în două grupuri: pragmaticii și idealistii.

Rezidenții pragmatici, mulți dintre ei atrași de aspectele omenești și existențiale ale perspectivei psihianalitice, considerau concepția psihianalitică despre psihic oarecum vagă, dificil de confirmat (sau de discreditat) și, ca atare, cu puteri limitate. Pragmaticii tânjeau după cunoștințe mai substanțiale și erau atrași de noi moduri de gândire. Mulți erau atrași în special de biologie. Spre deosebire de ei, majoritatea rezidenților idealști erau prea puțin interesați de biologia creierului, care, considerau ei, promisesse mult psihiatriei, însă oferise puțin. După idealști, viitorul psihiatriei stătea nu în simpla elaborare a unui corpus de cunoștințe mai bun, ci în formarea de terapeuți mai buni — terapeuți calificați să ofere tratament mai eficient unor pacienți cu tulburări profunde. Se înțelege de la sine că această distincție este trasată prea apăsător. Mulți dintre rezidenți susțineau atunci, și probabil că susțin și acum, aspecte ale ambelor concepții. Însă distincția atrage totuși atenția asupra unei tensiuni fundamentale, a unei diferențe în materie de concepție despre lume ce exista în lumea psihiatrică din jurul nostru, precum și în noi înșine. Cred că, la acea vreme, cei mai mulți dintre noi eram pur și simplu incapabili să apreciem două aspecte ale relației între biologie și psihiatrie: nu apreciam faptul că relația conflictuală între biologie și psihiatrie nu este unică, ci caracterizează interacțiunea dintre domenii științifice înrudite îndeaproape, și nu știam că în alte domenii ale științei această relație a ajutat deseori la progresul cunoașterii. Oamenii abandonează uneori, însă disciplinele științifice înrudite profită de regulă și merg mai departe.

Așa cum au arătat mai mulți cercetători ai metodelor științifice, cel mai recent, E.O. Wilson (1977), pentru majoritatea disciplinelor-părinte există în științe o antidisciplină. Antidisciplina generează tensiune creativă la nivelul disciplinei-părinte prin faptul că pune sub semnul întrebării precizia metodelor acesteia și afirmațiile ei. Spre exemplu, pentru propria mea disciplină-părinte, neurobiologia celulară, există la un nivel mai fundamental antidisciplina biologiei moleculare, iar pentru biologia moleculară există la un nivel mai fundamental chimia structurală (fizică). În acest context este limpede că

neurobiologia e noua antidisciplină ale cărei discipline-părinte sunt psihologia în general și psihiatria în particular.

Spun antidisciplină „nouă” deoarece, așa cum cunoașterea înregistrează progrese și disciplinele științifice suportă modificări, același lucru se întâmplă și cu disciplinele care le înrăușesc. În perioada cuprinsă între 1920 și 1960, principalul impuls intelectual al psihiatriei a venit de la psihianaliză. În această etapă, cele mai puternice antidiscipline ale ei au fost filosofia și științele sociale (Hook, 1959). Începând din 1960, psihiatria a (re)început să-și găsească principala provocare intelectuală pe terenul biologiei, rezultatul fiind acela că neurobiologia a fost împinsă pe poziția de nouă antidisciplină a psihiatriei. Neurobiologia modernă a avut primul impact asupra psihiatriei atunci când a furnizat cunoștințe despre acțiunile medicamentelor psihoterapeutice. Însă cei mai mulți dintre noi credem că acesta e doar începutul și că, în viitorul apropiat, neurobiologia va aborda o chestiune de importanță mai generală, fundamentală: biologia proceselor psihice umane. Totuși, biologii au mare nevoie de îndrumare în ce privește funcțiile psihice. Acesta este punctul în care psihiatria, în calitate de călăuză și profesor al antidisciplinei sale, poate aduce o contribuție deosebit de valoroasă în neurobiologie. Psihologia și psihiatria pot să clarifice și să definească pentru biologie funcțiile psihice care trebuie studiate dacă vrem să ajungem la o înțelegere semnificativă și complexă a biologiei psihicului omenesc.

Date fiind puterea potențială a neurobiologiei și viziunea psihiatriei, am putea foarte bine să ne întrebăm de ce nu a fost viabil și mai devreme acest tip de complementaritate. Răspunsul la această întrebare este surprinzător de simplu. Până nu demult, ramurile relevante ale biologiei — etologia și neurobiologia — au fost pur și simplu insuficient de mature, tehnic sau filosofic, pentru a aborda probleme de ordin superior legate de procesele psihice. La nivelul corespunzător de rezoluție, adică la nivelul celular, neurobiologia a devenit abia recent capabilă de a înfăptui pentru psihologie și psihiatrie ceea ce au înfăptuit în mod tradițional alte antidiscipline pentru disciplinele lor părinte: să lărgască și să clarifice disciplina prin punerea la dispoziție a unui nou nivel de înțelegere mecanicistă.

Mă grăbesc să subliniez că nu mă refer aici la o „înlocuire”. Așa cum a arătat Wilson, antidisciplina are de regulă un obiect mai îngust decât disciplina-părinte corespondentă. Antidisciplina poate fi capabilă să-și revitalizeze și să-și reorienteze disciplina-părinte. Ea obligă la crearea unui set nou de abordări, a unor noi metodologii și la noi intuiții, însă nu oferă un cadru conceptual mai larg și mai coerent, nici nu produce paradigme mai bogate. Deși neurobiologia

poate să ofere revelații esențiale cu privire la psihicul uman, psihologia și psihiatria au, potențial, mai multă profunzime în ce privește conținutul. Postulatele pragmatice ale neurobiologiei, deși sunt mai satisfăcătoare științific, au considerabil mai puțin sens existențial decât postulatele idealiste ale psihiatriei. Dacă neurobiologia se ridică la înălțimea sarcinii, este probabil că științele minții vor absorbi tehnicile și ideile relevante generate de neurobiologie și, după absorbirea lor, vor merge mai departe.

Tocmai această dihotomie între antidisciplină și disciplina-părinte sugerează cum pot interacționa cel mai rodnic cele două discipline. În această interacțiune, psihiatria are rol dublu. Pe de o parte, trebuie să caute răspunsuri la întrebări pe propriul ei teren — întrebări legate de diagnosticarea și tratarea tulburărilor psihice. Pe de altă parte, psihiatria trebuie să pună întrebările la care să răspundă antidisciplina ei. După părerea mea, una dintre puterile psihologiei și ale psihiatriei constă în perspectiva lor și, mai presus de toate, în paradigmele lor, în concepțiile lor specifice cu privire la anumite variabile intercorelate.

Aș dori să mă refer la interacțiunea sinergică între psihiatrie și biologie descriind două paradigme pe care le-au definit psihologia și psihiatria pentru neurobiologie și care sunt abordate în prezent la nivel celular: efectele anumitor tipuri de privare socială și senzorială la începutul vieții asupra dezvoltării ulterioare, respectiv mecanismele învățării.

Aceste două clase de studii sunt paradigmatică în mai multe privințe. În termeni pur comportamentali, aceste studii reprezintă genul de probleme pe care științele comportamentale în general și psihiatria în particular trebuie să le rezume și să le aducă în atenția neurobiologiei. În plus, studiile sunt interesante din punct de vedere metodologic fiindcă ilustrează cum trebuie să fie simplificate și redefinite modelele comportamentale, astfel încât să poată fi abordate eficient la niveluri tot mai mecaniciste.

Privarea în prima copilărie

O serie de experimente mergând de la cele complexe, pe sugari, până la cele simple, pe animale de laborator, au evidențiat existența unui set de stadii critice pentru dezvoltarea psihică normală. În aceste stadii, subiectul trebuie să interacționeze cu un mediu social și perceptiv normal pentru ca dezvoltarea să decurgă normal. Dacă animalele și ființele umane nu sunt crescute în primul an (sau mai mult) în ceea ce psihanalistul Heinz Hartmann (1958) a numit

pentru prima oară „mediul relativ previzibil”, dezvoltarea socială și senzorială ulterioară este perturbată, uneori dezastruos.

Înainte de a se efectua studii formale asupra privării de mamă, antropologii și clinicienii au cules câteva exemple accidentale de izolare socială. Din când în când au fost descoperiți copii care trăiau într-un pod sau beci, cu contacte sociale minime, care petreceau poate doar câteva minute pe zi cu un îngrijitor, o dădacă sau un părinte. Deseori, copiii care au suferit astfel de privațiuni în prima copilărie sunt ulterior incapabili de vorbire și lipsiți de reactivitate socială. Totuși, este greu de analizat ce anume a mers prost în cazul acestor copii. De multe ori nu se știe dacă nu cumva copilul a avut un retard psihic grav de la bun început. În plus, nu se cunosc natura și gradul izolării sociale. S-au dobândit însă mai multe informații despre izolare din studiile asupra copiilor crescuți în instituții publice.

Într-o serie clasică de studii, psihanalistul René Spitz a comparat dezvoltarea sugarilor crescuți într-un orfelinat pentru copii abandonați cu dezvoltarea sugarilor crescuți într-un cămin aferent unei închisori de femei (Spitz, 1945, 1946; Spitz și Wolf, 1947). Ambele instituții erau destul de curate și ofereau hrană și îngrijire medicală suficient de bune. Bebelușii din cămin erau îngrijiți de mamele lor. Fiindcă se aflau la închisoare, departe de familie, mamele tindeau să-și reverse afecțiunea asupra sugarilor în intervalul petrecut zilnic împreună. Prin contrast, în orfelinat, sugarii erau îngrijiți de asistente, fiecare dintre acestea răspunzând de șapte copii. Ca urmare, bebelușii din orfelinat aveau mult mai puțin contact cu alte ființe umane decât cu cele din cămin. Cele două instituții se mai deosebeau și în altă privință. În cămin, pătuțurile erau deschise și sugarii puteau să urmărească activitatea din salon. Puteau să vadă alți bebeluși jucându-se, să observe mamele și angajatele văzându-și de treburile. În orfelinat, zăbrelele pătuțului erau acoperite cu cearșafuri care îi împiedicau pe sugari să vadă în afară și, astfel, le reduceau drastic mediul senzorial. Pe scurt, copiii din orfelinat trăiau în condiții de privare senzorială și socială.

Spitz a urmărit câte un grup de sugari din cele două instituții, de la naștere, pe parcursul primilor ani de viață. După primele patru luni de viață, copiii din orfelinat au obținut scoruri mai mari decât cei din cămin la câțiva indicatori de dezvoltare. Această diferență i-a arătat lui Spitz că factorii genetici nu îi favorizau pe sugarii din cămin. În continuare, opt luni mai târziu, la sfârșitul primului an de viață, copiii din orfelinat rămăseseră mult în urma celor din cămin și apăruseră sindroame pe care Spitz le-a numit, la fel ca Eckstein-Schlossmann (1926) înaintea lui, „hospitalism” (acum numite cel mai adesea „depresie anaclitică”). Copiii erau închiși în ei, manifestau prea puțină

curiozitate și veselie și erau foarte vulnerabili la infecții. În al doilea și al treilea an de viață, când copiii din cămin mergeau și vorbeau ca niște copii crescuți în familii, cei din orfelinat aveau întârzieri de dezvoltare și prezentau reacții încetinite la stimulii externi. Numai doi dintre cei 26 de copii din orfelinat știau să meargă, doar aceștia doi vorbeau cât de cât și chiar și ei știau să spună doar câteva cuvinte. La această vârstă, copiii normali sunt destul de agili, au un vocabular de sute de cuvinte și pot să alcătuiască propoziții (Bloom, 1970).

Deși studiile lui Spitz au fost criticate pentru lipsa de rigoare metodologică (Pinneau, 1955), mai multe aspecte ale studiilor au fost confirmate (Bowlby, 1975; Dennis, 1960; Engel și Reichsman, 1956; Provence și Lipton, 1962). Spre exemplu, într-un studiu desfășurat într-un orfelinat din Teheran în care stimularea socială și cea senzorială erau minime, Dennis (1960) a constatat că 60% dintre copiii de doi ani nu erau capabili să stea în șezut fără ajutor și 85% dintre copiii de patru ani încă nu mergeau singuri. Așadar, studiile lui Spitz sunt o piatră de hotar; ele definesc o paradigmă care a fost studiată în mod repetat și profitabil de atunci încolo.

Următorul pas a constat în elaborarea unui model animal al izolării sociale a sugarului. Acest pas a fost făcut întâmplător de Margaret și Harry Harlow, doi psihologi de la Universitatea din Wisconsin. Într-o încercare de a crește o serie de maimuțe rezistente și sănătoase pentru munca experimentală, soții Harlow au despărțit puii de maimuță de mamele lor la câteva ore după naștere, pentru a le hrăni cu un lapte praf special și a le crește cu precauții igienice speciale. Maimuțele nou-născute erau hrănite zilnic prin mecanisme cu telecomandă și observate prin oglinzi unidirecționale. Maimuțele crescute în izolare timp de un an s-au dovedit a avea deficiențe sociale și psihice grave. La înapoierea în colonie, maimuța crescută în izolare nu se juca împreună cu celelalte, iar puricatul și celelalte interacțiuni sociale erau minime. Când era atacată, maimuța nu se apăra. O mare parte din activitatea sa era dirijată spre sine și consta în acte de manipulare manuală și orală și de automutilare, cum ar fi roaderea degetelor de la mâini și picioare. De asemenea, tindea să se ghemuiască într-un colț și să se lege înaintea și înapoi într-o manieră ce amintea de copiii autiști. Când au atins maturitatea sexuală, aceste maimuțe nu s-au împerecheat, iar cele câteva femele mature care au fost inseminate artificial și-au ignorat puii. Această deteriorare socială și psihică profundă a fost rezultatul a doar șase luni de izolare totală în timpul primilor ani de viață. Perioadele comparabile de izolare survenite mai târziu au avut prea puține efecte asupra comportamentului social. Aceste constatări sugerează că la

maimuțe, la fel ca la ființele umane, există o perioadă critică pentru dezvoltarea socială (Harlow, 1958; Harlow *et al.*, 1965; Suomi și Harlow, 1975).

În continuare, soții Harlow au încercat să afle ce ingrediente trebuie introduse în experiența izolării pentru a preîntâmpina apariția sindromului izolării. Au constatat că, dacă dădeau maimuței izolate o mamă-surogat, un manechin de lemn îmbrăcat în pânză, acest lucru declanșa comportamentul de agățare al puiului, însă era insuficient pentru apariția comportamentului social normal. Dezvoltarea socială se realiza normal numai dacă, pe lângă mama-surogat, maimuța izolată avea contact timp de câteva ore pe zi cu alt pui de maimuță care-și petrecea restul zilei în colonia de maimuțe. Recent, Suomi și Harlow (1975) au descoperit că uneori sindromul poate fi eliminat în întregime de anumiți psihoterapeuți-maimuță — maimuțe cu anumite trăsături de caracter. Totuși, spre deosebire de trăsăturile stimulate de dr. Semrad la rezidenții săi, printre caracteristicile unei maimuțe-psihoterapeut de succes se numără urmărirea încăpățanată și agresivă, insistența în a continua interacțiunea cu maimuța retrasă social, până când, cu chiu, cu vai, maimuța izolată reacționează, după șase luni de „terapie”, dând semne de însănătoșire.

Chiar și privarea senzorială limitată are consecințe dramatice, dezvăluite inițial tot prin studii clinice. În 1932, von Senden a rezumat literatura existentă despre copiii născuți cu cataracte congenitale care au fost îndepărtate la vârste mult mai mari. Cataractele i-au privat pe acești copii de experiența vizuală a tiparelor, însă le-au permis să vadă lumina difuză. Fiind testați după îndepărtarea cataractelor în adolescență sau mai târziu, nu puteau să discrimineze bine tiparele. Au învățat rapid să recunoască culorile, însă aveau doar o capacitate limitată în a diferenția formele. Unii au avut nevoie de luni întregi pentru a deosebi un pătrat de un cerc. Alții nu au învățat niciodată să recunoască oameni pe care îi vedeau zilnic (Wertheimer, 1951).

Rezultate similare au fost obținute ulterior la maimuțe de către Austin Riesen și colegii săi, care au crescut în întuneric cimpanzei nou-născuți. La vârsta de 3–4 luni, cimpanzeul normal învață cu ușurință să diferențieze stimulii vizuali și prietenii de străini (Riesen, 1958). Puiul de cimpanzeu își recunoaște îngrijitorul și îl întâmpină bucuros, dar are reacții de teamă și evitare față de străini. Un cimpanzeu crescut pe întuneric mai bine de un an și plasat apoi într-un mediu normal nu învață cu ușurință să recunoască și să evite obiecte și nu poate să diferențieze liniile verticale de cele orizontale. Animalul învață să deosebească prietenul de dușman numai după săptămâni de trai într-un mediu normal. Aceste reacții anormale sunt cauzate nu doar de lipsa de stimulare senzorială la începutul vieții, ci și de lipsa tiparelor de

stimulare. Un cimpanzeu crescut cu stimulare senzorială sub forma unui câmp luminos neîntrerupt, obținut prin amplasarea pe cap a unei cupole de plastic translucid ce permite intensitatea normală a stimulării, fără contururile mediului vizual normal, e la fel de orb ca animalul crescut pe întuneric. Așadar, dezvoltarea percepției normale — adică a capacității de a diferenția obiectele din lumea vizuală — necesită expunerea la stimulare vizuală organizată în tipare încă din copilăria mică.

Cum se realizează acest lucru? Putem începe să corelăm interacțiunea între mediul perceptiv și creier din perioada critică, pe de o parte, cu funcționarea celulelor nervoase individuale, pe de altă parte? Într-o serie de studii imaginative asupra pisicilor și maimuțelor nou-născute, Hubel și Wiesel au examinat efectele privării vizuale asupra reacțiilor la nivel celular la nivelul cortexului vizual primar (striat) (Hubel, 1967; Hubel și Wiesel, 1977; Hubel *et al.*, 1977; Wiesel și Hubel, 1963). Au constatat că o maimuță adultă normală are o bună interacțiune binoculară. Majoritatea celulelor cortexului reacționează la un stimul specific prezentat fie ochiului stâng, fie celui drept; numai o mică parte reacționează exclusiv la un ochi sau la celălalt (Figura 1-1 și Figura 1-2). Totuși, dacă o maimuță a fost crescută de la naștere și până la trei luni cu pleoapele unui ochi cusute chirurgical, animalul va prezenta orbire ireversibilă la acel ochi. Înregistrările electrice ale unor celule nervoase singulare de la nivelul cortexului striat după îndepărtarea suturilor ocluzive arată că ochiul afectat și-a pierdut capacitatea de a controla neuronii corticali. Numai foarte puține celule pot fi activate pe calea dinspre ochiul deprivat. Privarea vizuală similară la adult nu are niciun efect asupra vederii.

În continuare, Hubel și Wiesel au constatat că privarea vizuală suferită de maimuțele nou-născute modifică profund organizarea coloanelor de dominanță oculară. În mod normal, fibrele corpului geniculat lateral pentru fiecare ochi ajung la arii corticale separate și intercalate, dând naștere la coloane de dimensiuni egale, dominate alternativ de un ochi sau de celălalt (Figura 1-3A). Datele radioautografice obținute de Hubel și Wiesel arată că, după privare, coloanele care primesc aport de informații de la ochiul normal sunt mult amplificate, în detrimentul celor care primesc aport de informații de la ochiul privat (Figura 1-3B). După cum se arată în Figura 1-3, aceste schimbări ar putea să survină deoarece celulele geniculate care primesc aport de informații de la ochiul închis regresează și își pierd legăturile cu celulele corticale, pe când celulele geniculate care primesc aport de informații de la ochiul deschis se ramifică și stabilesc legături cu celulele corticale ocupate anterior de influxul de informații de la celălalt ochi.

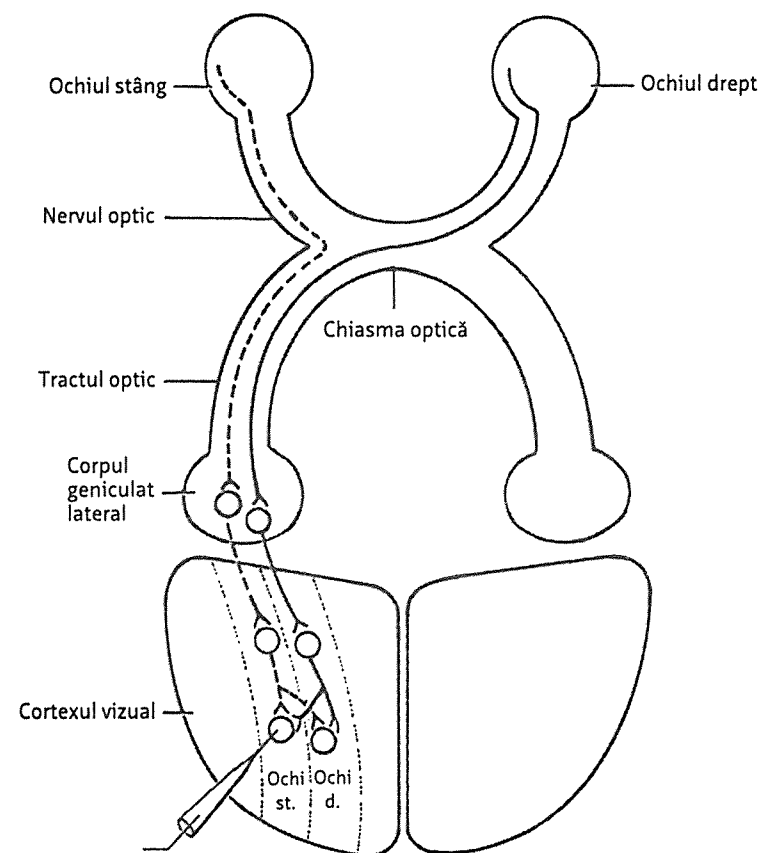
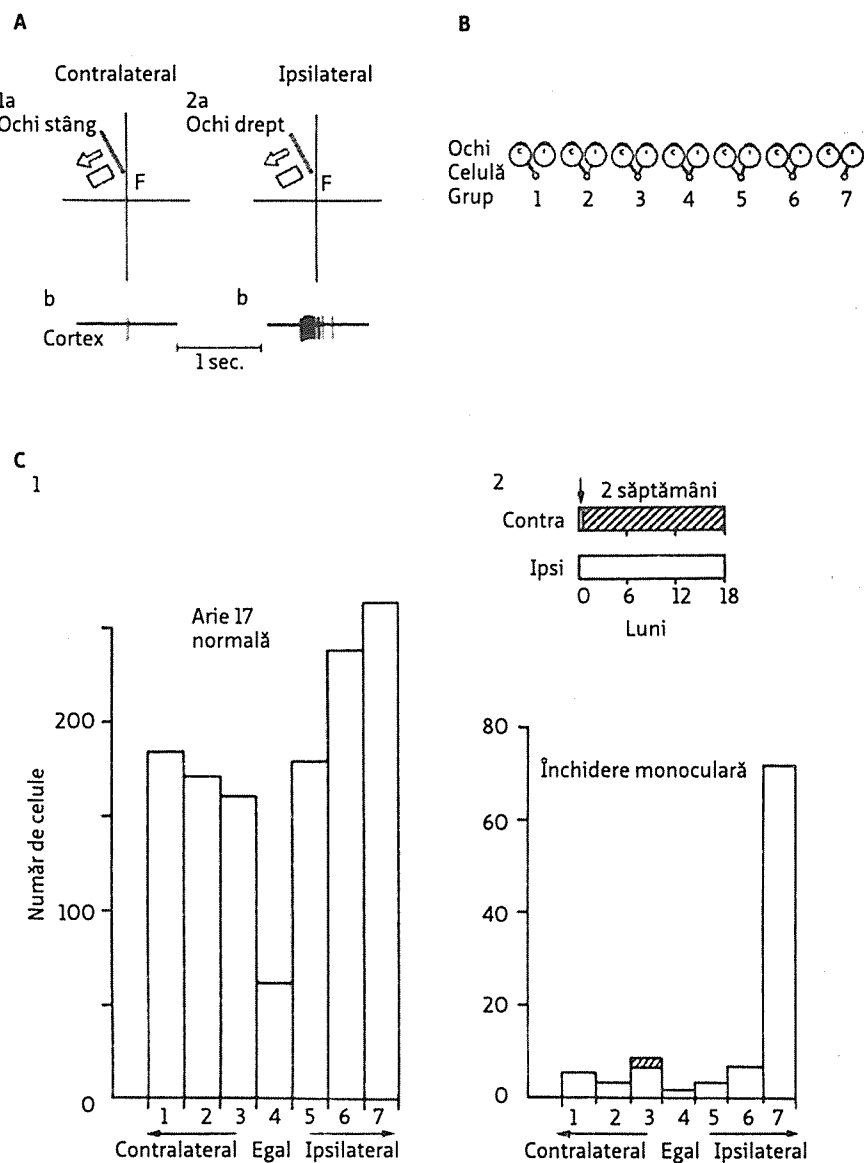


Figura 1-1. Diagrama căii nervoase retino-geniculo-corticale la mamiferele superioare, care arată că influxul de informații de la cei doi ochi este segregat până când neuronii cortexului vizual realizează integrarea. Jumătatea stângă a fiecărei retine este indicată de o linie continuă pentru ochiul drept și o linie întreruptă pentru ochiul stâng. Axonii celulelor corpului geniculat lateral formează conexiuni cu neuronii cortexului striat (vizual). Acești neuroni corticali sunt organizați în coloane separate și primesc informații numai de la un ochi, însă axonii lor se prelungesc până la coloanele adiacente, deci nu numai de-a lungul coloanei proprii. Acest efect determină o combinație a influxurilor de informații și permite majorității celulelor corticale să primească influx de informații de la ambii ochi.



Aceste studii au furnizat dovezi directe cum că privarea senzorială la începutul vieții poate să modifice structura scoarței cerebrale. Ceea ce mi se pare deosebit de interesant este faptul că Hubel și Wiesel au obținut dovezi fiziologice ale efectului privării senzoriale în 1965. Folosind tehnicile standard, la momentul respectiv nu au reușit să găsească dovezi ale modificărilor structurale la nivelul cortexului. Abia în 1970, odată cu dezvoltarea noilor tehnici de diagnostic radioautografic pentru cartografierea conexiunilor între neuroni (Cowan *et al.*, 1972), s-a putut dovedi perturbarea la nivel anatomic. Așadar, într-un sens mai larg, studiile lor ne fac să înțelegem că abia începem să explorăm organizarea structurală a creierului și modificările ce pot fi cauzate de experiență și de boală. Nu e de mirare că înțelegerea bazelor biologice ale celor mai multe forme de boală psihică ne-a fost inaccesibilă până acum.

Va fi interesant, pe viitor, să vedem dacă privarea socială de tipul celei studiate de Harlow duce la deteriorarea sau deformarea conexiunilor la nivelul altor regiuni cerebrale.

Figura 1-2. Interacțiunea binoculară și plasticitatea la nivelul cortexului vizual al maimuței. Partea A arată câmpul receptor al unui neuron tipic din cortexul vizual (striat), urmărit începând de la ochiul stâng (1a) și de la ochiul drept (1b). Neuronul reacționează printr-un șir de potențiale de acțiune la o coloană oblică de lumină ce se deplasează către stânga. Fiecare diagramă prezintă câmpul vizual așa cum este văzut de un singur ochi. Deși cele două sunt suprapuse, aici sunt reprezentate separat, pentru claritate. Câmpurile celor doi ochi sunt similare ca orientare, poziție, formă și mărime și reacționează la aceeași formă de stimul, în acest caz o dungă mișcătoare. Celula reacționează mai eficient atunci când stimulul este prezentat ochiului ipsilateral (A2b) decât ochiului contralateral (A1b). F indică poziția foveei centralis la nivelul câmpului vizual.

Pe baza reacțiilor ilustrate în A, Hubel și Wiesel au împărțit în B proprietățile reactive ale neuronilor corticali în șapte grupuri de dominanță oculară. Dacă o celulă (cercurile mici) a cortexului vizual este influențată numai de ochiul contralateral (c), ea intră în Grupul 1. Dacă primește informații numai de la ochiul ipsilateral (i), intră în Grupul 7. La grupurile intermediare, un ochi ar putea să influențeze celula mult mai mult decât celălalt (Grupul 2 și Grupul 6) sau diferențele ar putea fi mici (Grupul 3 și Grupul 5). Potrivit acestor criterii, celula din A ar intra în Grupul 6.

Partea C prezintă histogramme ale dominanței oculare la maimuțe cu vedere normală și cu vedere monoculară. Histograma din C1 se bazează pe 1 256 celule înregistrate de la nivelul ariei 17, la maimuțe adulte normale și tinere. Celulele din stratul 4 au fost excluse. Histograma din C2 a fost obținută de la o maimuță al cărei ochi drept a stat închis între 2 săptămâni și 18 luni, iar înregistrările au fost făcute la nivelul emisferei stângi. Zona hașurată a histogrammei indică celulele cu reacții anormale.

Sursă: Adaptat după Hubel, 1967, Hubel și Wiesel, 1977, Hubel *et al.*, 1977, și Wiesel și Hubel, 1963.

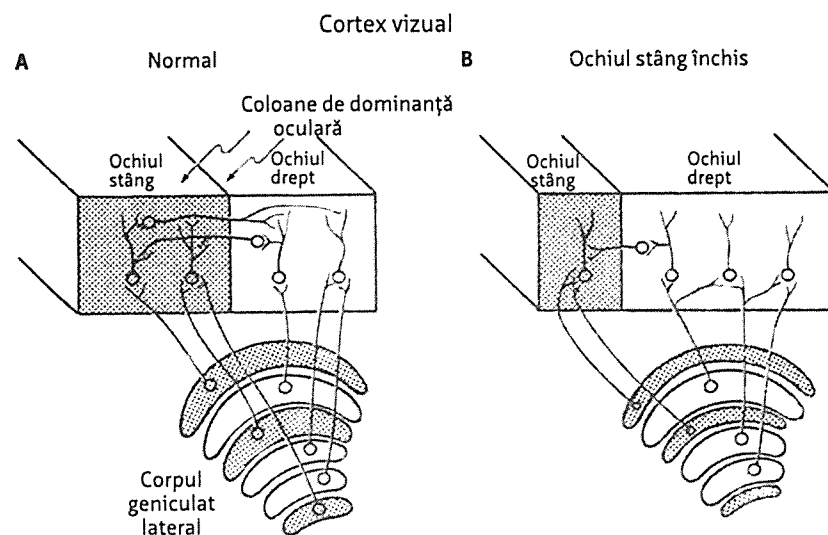


Figura 1-3. Diagramă ce înfățișează modificările de dimensiune ale coloanelor corticale de dominanță oculară după închiderea ochiului stâng. După priveră, coloanele care primesc informații de la ochiul normal (drept) sunt lărgite, în detrimentul celor care primesc informații de la ochiul deprivat (stâng).

Învățarea la adult

Desigur, efectul de modelare avut de experiențele de mediu asupra funcționării cerebrale nu se limitează la dezvoltarea timpurie. Stimulii senzoriali și sociali dezvoltă o influență permanentă asupra creierului, având consecințe cu intensitate și durată variate. Cea mai distinctă și mai bine înțeleasă dintre aceste consecințe este învățarea. Învățarea se definește ca o modificare prelungită sau chiar relativ permanentă a comportamentului, ce rezultă în urma expunerii repetate la un tipar de stimulare (Thorpe, 1956). Folosesc învățarea drept al doilea exemplu al efectelor modelării creierului deoarece cred că mecanismele învățării reprezintă o cheie a înțelegerii dezvoltării personalității și a ameliorării tulburărilor de personalitate prin intervenția psihoterapeutică.

Capacitatea de a învăța din experiență este, cu siguranță, cel mai remarcabil aspect al comportamentului uman. În multe privințe, suntem întruchiparea

a ceea ce am învățat. La om, la fel ca la alte animale, majoritatea formelor de comportament implică anumite aspecte ale învățării și memoriei. În plus, se crede că numeroase probleme psihice și afective sunt învățate — adică se consideră că sunt cel puțin în parte rezultatul experienței. Și în măsura în care intervenția psihoterapeutică are succes în tratarea tulburărilor psihice, probabil că succesul se datorează creării unei experiențe care le permite oamenilor să se schimbe.

La fel ca în cazul studiilor asupra privării sociale și senzoriale, întrebările principale pe terenul studiilor biologice asupra comportamentului și învățării au fost puse pentru prima oară cu 70 de ani în urmă, însă capacitatea de a răspunde la ele a fost atinsă abia relativ recent. În acest caz, la fel ca în cercetările asupra perioadei de dezvoltare critică, această capacitate a fost adusă de sistemele experimentale tot mai simple. Progresul cel mai consistent a rezultat din studiile asupra a două forme simple de învățare nonasociativă: obișnuirea și sensibilizarea. Fiecare dintre aceste forme este vizibilă la ființele umane, însă poate fi explorată eficient și la o varietate de modele animale mai simple. Mă voi ocupa mai întâi de obișnuire.

Obișnuirea

Poate cea mai simplă formă de învățare, obișnuirea reprezintă o diminuare a reacției comportamentale ce rezultă din prezentarea repetată a stimulului declanșator. Un exemplu frecvent întâlnit este fenomenul „reacției de orientare” la un stimul nou. Când un stimul inedit, cum ar fi un zgomot puternic, este prezentat pentru prima oară, el atrage imediat atenția persoanei, iar pulsul ei și rata respiratorie cresc. Dacă se repetă același zgomot, persoana învață rapid să-l recunoască, iar atenția sa și reacțiile organice se reduc treptat (de aceea ne putem obișnui cu munca într-un birou zgomotos). În acest sens, obișnuirea înseamnă a învăța să recunoaștem și să ignorăm stimulii care și-au pierdut noutatea sau semnificația. Dincolo de faptul că are o importanță intrinsecă, obișnuirea este implicată deseori în procese de învățare mai complexă, care includ nu doar dobândirea de reacții noi, ci și eliminarea reacțiilor incorecte.

Prima cercetare asupra obișnuirii folosind un model animal a fost făcută de Sherrington în 1906. Studiind comportamentul subiacent posturii și locomoției, el a observat că, în cazul anumitor forme reflexe de comportament, cum ar fi reflexul flexor de retragere a unui membru la stimularea pielii, stimularea repetată duce la obișnuire, iar revenirea se produce numai după mai multe

secunde de odihnă. Cu capacitatea sa caracteristică de previziune, Sherrington a avansat ipoteza că obișnuirea în cazul reflexului de retragere se datorează unei reduceri funcționale a eficacității setului de sinapse prin care erau activați în mod repetat neuronii motorii răspunzători de acel comportament. Această problemă a fost investigată ulterior de Spencer, Thompson și Neilson, care au găsit un paralelism semnificativ între apariția obișnuirii în reflexele spinale ale pisicii și apariția obișnuirii în reacții comportamentale mai complexe la om (Spencer *et al.*, 1966). Mai mult decât atât, efectuând înregistrări intracelulare ale activității neuronilor motorii, Spencer și colegii săi au inițiat studiul modernă a obișnuirii. Au constatat, așa cum sugerase Sherrington, că slăbirea reacției se datora unei reduceri a convergenței sinaptice înspre neuronii motorii. Totuși, căile sinaptice din sistemul central ale reflexului flexor de retragere la pisică sunt complexe, cuprinzând numeroase conexiuni deocamdată necunoscute între neuroni intermediari. Ca urmare, analiza mai aprofundată a obișnuirii a necesitat sisteme și mai simple, la care reacția comportamentală să poată fi redusă la o conexiune sau la o serie de conexiuni monosinaptice.

Colegii mei și cu mine am lărgit analiza obișnuirii și pe cea a sensibilizării prin studii asupra melcului marin *Aplysia californica*. Acest animal are un reflex defensiv de retragere a organului său respirator, branhia, care este similar cu reflexele defensive ale mamiferelor, iar apariția obișnuirii la nivelul acestui reflex prezintă toate trăsăturile ce caracterizează apariția obișnuirii la vertebrate, inclusiv la om (Kandel, 1976; Pinsker *et al.*, 1970). Mai mult decât atât, diagrama traseului acestui comportament este remarcabil de simplă, fiind alcătuită din șase neuroni motorii identificați ce mediază comportamentul și un grup de 24 de neuroni senzoriali ce au conexiuni directe cu neuronii motorii. Există, de asemenea, mai mulți neuroni intermediari care primesc informații de la neuronii senzoriali și le transmit mai departe către neuronii motorii (Figura 1-4). Activitatea la nivelul unui neuron senzorial duce la eliberarea unui neurotransmițător ce interacționează cu receptorii de pe membrana externă a celulei motorii și îi reduce potențialul membranal. Dacă potențialul de membrană este redus suficient de mult, celula motorie va declanșa un potențial de acțiune. Reducerea pe cale sinaptică a potențialului de membrană se numește, ca urmare, potențial postsinaptic excitator (Eccles, 1964). Ca reacție la primul stimul, neuronii senzoriali produc potențiale postsinaptice excitatoare mari la nivelul celulelor motorii, determinând descărcări rapide la nivelul acestor celule și producând o retragere energetică. În urma procesului de obișnuire, potențialul postsinaptic al celulei motorii se reduce treptat; el declanșează mai puține vârfuluri de tensiune și comportamentul slăbește. În cele din urmă, potențialul

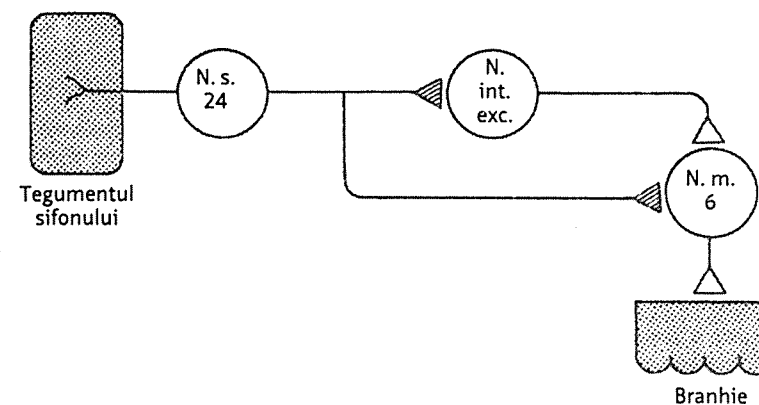


Figura 1-4. Diagramă ce prezintă circuitul neuronal al reflexului de retragere a branhiilor la *Aplysia californica*.

Din cei circa 24 de neuroni senzoriali mecanoreceptori care inervează tegumentul sifonului este reprezentat numai unul, pentru simplificare. În cazul acestui reflex, locația plasticității (triunghiurile hașurate) aflate la baza obișnuirii constituie terminațiile neuronilor senzoriali pe celulele centrale țintă — neuronii intermediari și neuronii motorii.

postsinaptic devine foarte mic, punct în care comportamentul nu se mai produce deloc. După o singură ședință de obișnuire ce a implicat zece stimulări, memoria acestui eveniment (evidențiată printr-un potențial postsinaptic mai mic și un comportament slăbit) este scurtă, păstrându-se doar câteva minute sau ore. Însă după patru ședințe de obișnuire, repartizate în zile consecutive, memoria habituării se prelungește, păstrându-se mai mult de trei săptămâni.

Modificarea decisivă aflată la baza obișnuirii de scurtă durată se produce la nivelul sinapselor chimice excitatorii pe care le stabilesc neuronii senzoriali cu neuronii motorii. Prin stimularea repetată, aceste sinapse devin mai puțin eficiente funcțional, deoarece eliberează tot mai puțin neurotransmițător. Eliberarea de neurotransmițător depinde de influxul de calciu la nivelul terminațiilor odată cu fiecare potențial de acțiune. Analiza mecanismelor care produc obișnuirea arată că secreția redusă de neurotransmițător și diminuarea iminentă a transmiterii sinaptice sunt cauzate de o scădere prelungită a influxului de calciu (Klein și Kandel, 1978).

Care sunt limitele acestei plasticități? Cât de mult se poate modifica eficacitatea unei sinapse date și cât timp poate persista o astfel de modificare? Poate obișnuirea de lungă durată să determine inactivarea deplină și prelungită

a unei sinapse anterior funcționale? Într-o încercare de a răspunde la aceste întrebări, au fost comparate conexiunile între neuronii senzoriali și un neuron motor dat la animale de control și la animale examinate după dobândirea obișnuirii de lungă durată (Castellucci *et al.*, 1978). La animalele de control, 90% din neuronii senzoriali au stabilit conexiuni detectabile cu celulele motorii principale (Figura 1-5). Prin contrast, după obișnuirea de lungă durată, numai 30% din neuronii senzoriali au stabilit conexiuni detectabile cu celula motorie, iar acest efect a durat peste o săptămână; aceste conexiuni au fost restabilite numai parțial după trei săptămâni. Așadar, conexiunile sinaptice pe deplin funcționale au fost inactivate timp de peste o săptămână ca urmare a unei simple experiențe de învățare — câteva scurte ședințe de antrenare a obișnuirii, cuprinzând câte 10 probe.

Așadar, dacă obișnuirea de scurtă durată presupune o scădere tranzitorie a eficacității sinaptice, obișnuirea de lungă durată duce la inactivarea funcțională prelungită și profundă a unei conexiuni existente anterior. Aceste date oferă dovezi directe cum că modificarea de lungă durată a eficacității sinaptice poate sta la baza unui caz specific de memorie de lungă durată. Mai mult decât atât, la nivelul unei sinapse esențiale cum este aceasta, un număr relativ mic de stimuli pot determina inactivarea sinaptică de lungă durată.

Sensibilizarea

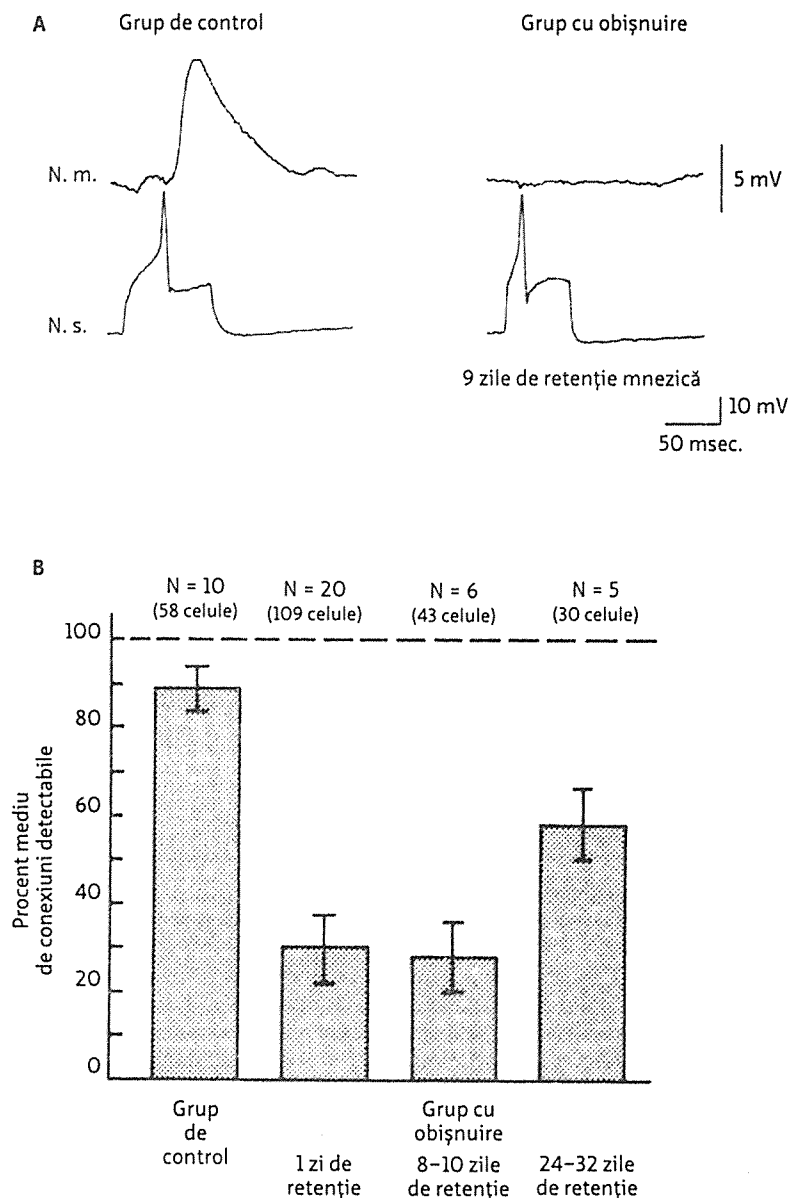
Sensibilizarea, opusul obișnuirii, este procesul prin care un animal învață să amplifice o reacție reflexă dată ca urmare a unui stimul nociv sau nou.

Figura 1-5. Obișnuirea de lungă durată.

În A, conexiunea sinaptică dintre un neuron senzorial (N. s.) și neuronul motor (N. m.) L7 este comparată la animale de control (neantrenate) și la animale care au fost supuse antrenamentului de lungă durată în vederea obișnuirii. La animalele de control, conexiunile sinaptice produc un potențial sinaptic excitator mare. La animalele cu obișnuință, conexiunea sinaptică este nedetectabilă. Neuronul senzorial a fost depolarizat la nivel intracelular pentru a declanșa un singur potențial de acțiune și a provoca un potențial sinaptic la neuronul motor L7 al branhiei.

În B este prezentat procentul mediu de conexiuni detectabile la animalele de control și la cele cu obișnuință, testate la trei intervale după antrenamentul de lungă durată în vederea obișnuirii. Barele de eroare indică eroarea standard a mediei.

Sursă: Adaptat după Castellucci, V.F., Carew, T.J., Kandel, E.R.: „Cellular Analysis of Long-Term Habituation of the Gill-Withdrawal Reflex of *Aplysia californica*”. *Science* 202: 1306–1308, 1978. Folosit cu permisiunea autorilor.



Așadar, sensibilizarea îi cere animalului să acorde atenție stimulilor care ar putea avea consecințe dureroase sau periculoase. La fel ca obișnuirea, sensibilizarea poate să dureze de la câteva minute la câteva zile și săptămâni, în funcție de tiparul stimulării (Pinsker *et al.*, 1973). În discuția de față mă voi concentra asupra formei de scurtă durată.

La nivel celular, sensibilizarea presupune o transmitere modificată la nivelul sinapselor stabilite de neuronii senzoriali cu celulele centrale țintă. În mod concret, sensibilizarea presupune un mecanism numit facilitare presinaptică, prin care neuronii ce mediază sensibilizarea fac contact cu terminațiile neuronilor senzoriali și le măresc capacitatea de a elibera neurotransmițător (Figura 1-6). Așadar, același locus sinaptic este reglat în moduri opuse, prin forme opuse ale învățării: este inactivat de obișnuire și stimulat de sensibilizare. Neurotransmițătorul eliberat de neuronii care mediază facilitarea presinaptică (se crede că este vorba despre serotonină) acționează asupra terminațiilor neuronilor senzoriali pentru a crește nivelul de AMP ciclic (cAMP). AMP-ul ciclic, la rândul său, acționează (posibil prin fosforilarea unui canal membranal) pentru a crește influxul de calciu și, astfel, intensifică eliberarea neurotransmițătorului (Brunelli *et al.*, 1976; Cedar și Schwartz, 1972; Cedar *et al.*, 1972; Hawkins *et al.*, 1976; Klein și Kandel, 1978; Schwartz *et al.*, 1971) (Figura 1-7).

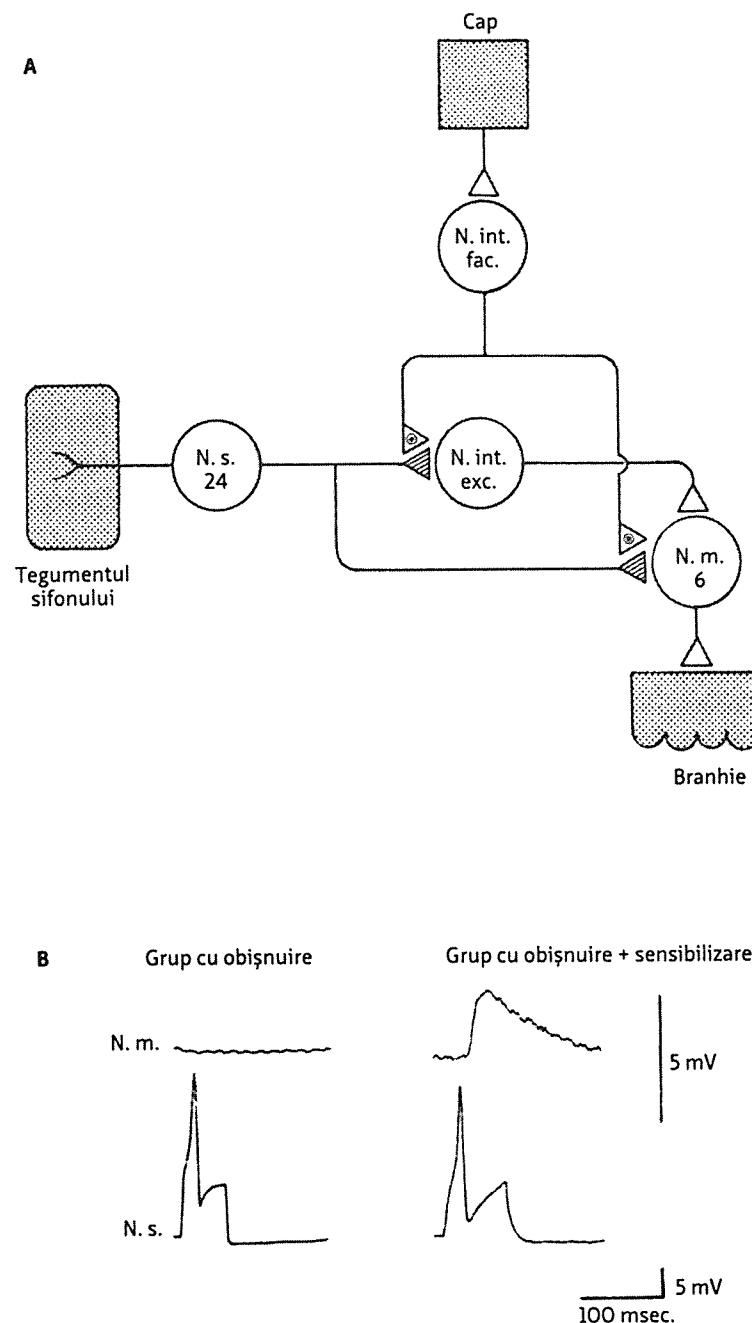
Cât de eficientă este sensibilizarea ca forță restauratoare? Poate ea să restabilească conexiunile sinaptice complet inactivate, rezultatul obișnuirii de lungă durată? Am constatat că sensibilizarea experimentală nu numai că a reactivat comportamentul slăbit, ci a și restabilit eficacitatea sinapselor care fuseseră deconectate funcțional și rămăseseră astfel timp de peste o săptămână (Carew *et al.*, 1979) (Figura 1-6B).

Figura 1-6. Schema circuitului pentru facilitarea presinaptică (A) și pentru reinstituirea transmiterii sinaptice și a comportamentului de către un stimul sensibilizator după obișnuirea de lungă durată (B).

În A, stimulii ce acționează asupra capului activează neuroni ce excită neuronii intermediari facilitatori (N. int. fac.). La rândul lor, celulele facilitatoare acționează asupra terminațiilor sinaptice ale neuronilor senzoriali (N. s.), unde modulează eliberarea neurotransmițătorului. N. int. exc. indică neuronii intermediari excitaatori, iar N. m., neuronul motor.

În B sunt prezentate un potențial sinaptic excitator, de regulă nedetectabil, la un animal supus obișnuirii, și un potențial postsinaptic excitator, de regulă detectabil, la un animal sensibilizat.

Sursă: Adaptat după Carew, T., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: „Sensitization in *Aplysia*: Restoration of Transmission in Synapses Inactivated by Long-Term Habituation”. *Science* 205: 417–419, 1979. Folosit cu permisiunea autorilor.



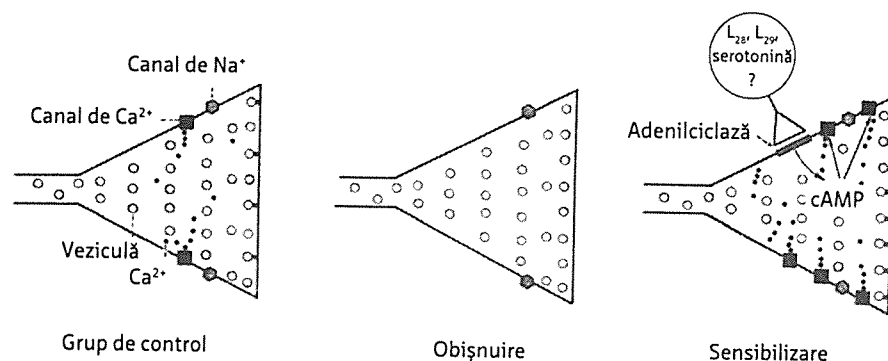


Figura 1-7. Modelul obişnuirii şi sensibilizării pe termen scurt

Aşadar, în aceste cazuri simple, învăţarea nu presupune o rearanjare anatomică spectaculoasă la nivelul sistemului nervos central. Nu sunt create sau distruse celule nervoase şi nici măcar sinapse, ci învăţarea din cadrul obişnuirii şi al sensibilizării modifică eficacitatea funcţională a conexiunilor sinaptice chimice preexistente şi, în aceste cazuri, o face prin simpla modulare a influxului de calciu în terminaţiile presinaptice. Astfel apare o nouă dimensiune a înţelegerii creierului. Aceste căi complexe, care sunt determinate genetic, par să fie întrerupte nu de boală, ci de experienţă şi pot fi reînstituite tot de experienţă.

Implicaţii pentru clasificarea şi înţelegerea tulburărilor psihiatrice

Constatarea că din privarea senzorială şi din învăţare rezultă modificări spectaculoase şi durabile ale eficienţei conexiunilor sinaptice conduce la un nou mod de a vedea relaţia între procesele sociale şi cele biologice în generarea comportamentului. În psihiatrie există tendinţa de a crede că factorii determinanţi biologici ai comportamentului acţionează la un alt „nivel al psihicului” decât factorii determinanţi sociali şi funcţionali. Spre exemplu, se obişnuieşte şi acum să se clasifice bolile psihiatrice în două categorii principale: organice şi funcţionale. Între bolile psihice organice sunt incluse demenţele şi psihozele toxice; între bolile funcţionale sunt incluse diferitele sindroame

depressive, schizofreniile şi nevrozele. Această distincţie izvorăşte din studiile efectuate în secolul al XIX-lea, când neuropatologii au examinat creierul pacienţilor la autopsie şi au descoperit perturbarea arhitecturii cerebrale în cazul anumitor boli şi lipsa perturbării în cazul altora. Bolile care determinau leziuni cerebrale clare (macroscopice) au fost numite organice, iar cele cărora le lipsea această caracteristică au fost numite funcţionale. Studiile asupra perioadelor critice de dezvoltare şi asupra învăţării au arătat că această distincţie este artificială. Privarea senzorială şi învăţarea au consecinţe biologice profunde, provocând perturbarea eficace a conexiunilor sinaptice în anumite circumstanţe şi reactivarea conexiunilor în alte circumstanţe. În loc să facem distincţia între tulburările psihice pe criteriul biologic-nebiologic, ar putea fi mai potrivit să ne întrebăm, pentru fiecare tip de boală psihică, în ce măsură este determinat acest proces biologic de factori genetici şi ai dezvoltării, în ce măsură este cauzat de agenţi infecţioşi sau toxici şi în ce măsură este determinat social. În acest caz, chiar şi la bolile nevrotice cu cauzalitate preponderent socială, rezultatul final este biologic. În ultimă instanţă, toate perturbările psihice reflectă modificări specifice ale funcţionării neuronale şi sinaptice. Şi în măsura în care psihoterapia dă rezultate, o face acţionând asupra funcţiilor cerebrale — nu asupra sinapselor singulare, dar totuşi asupra sinapselor. În mod clar, este necesară trecerea de la o neuropatologie bazată doar pe structură la una bazată pe funcţie.

Rezumat

Studiile celulare asupra stadiilor determinante ale dezvoltării şi asupra învăţării au arătat că procesele genetice şi de dezvoltare determină conexiunile între neuroni; ceea ce nu specifică ele este rezistenţa conexiunilor. Tocmai acest factor — eficacitatea pe termen lung a conexiunilor sinaptice — este cel asupra căruia se exercită influenţe ale mediului cum este învăţarea. În cazurile studiate până acum, învăţarea are efectul de a modifica eficacitatea unor căi preexistente, ducând prin aceasta la exprimarea unor noi tipare de comportament. Ca urmare, atunci când vorbesc unei persoane şi ea mă ascultă, între noi nu există doar contact vizual şi contact vocal; în plus, acţiunea maşinării neuronale din creierul meu are un efect direct şi, sper, durabil asupra maşinării neuronale din creierul celuilalt, şi invers. Mai mult decât atât, aş afirma că intervenţia psihoterapeutică determină schimbări în psihicul pacienţilor numai în măsura în care cuvintele noastre determină schimbări la nivelul creierului

interlocutorilor. Din această perspectivă, abordarea biologică și cea psihologică se unesc. Nădăjduiesc că dualismul profund înrădăcinat care a făcut cândva ca psihiatria și neurobiologia să se scindeze în atitudini pragmatice și idealiste se va dovedi a fi doar un interludiu trecător în istoria psihiatriei. De bună seamă, la vremea lor, lui Meynert, Wagner-Jauregg și Freud nu le-a fost greu deloc să înțeleagă ceea ce colegii mei de rezidențiat și cu mine am pierdut din vedere și ce putem reafirma acum, poate cu ceva mai multă sofisticare: ceea ce înțelegem prin „psihic” sau „minte” este expresia funcționării creierului nostru.

Bibliografie

- Bloom, L.: *Language Development: Form and Function in Emerging Grammars*. Cambridge, MA, MIT Press, 1970
- Bowlby, J.: Attachment theory, separation anxiety, and mourning, in *American Handbook of Psychiatry*, ediția a doua, vol. 6. Coordonatori Arieti, S., Hamburg, D.A., Brodie, H. New York, Basic Books, 1975, pp. 292–309
- Brunelli, M., Castellucci, V., Kandel, E.R.: Synaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: possible role of serotonin and cyclic AMP. *Science* 194: 1178–1181, 1976
- Carew, T., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: Sensitization in *Aplysia*: restoration of transmission in synapses inactivated by long-term habituation. *Science* 205: 417–419, 1979
- Castellucci, V.F., Carew, T.J., Kandel, E.R.: Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of *Aplysia californica*. *Science* 202: 1306–1308, 1978
- Cedar, H., Schwartz, J.H.: Cyclic adenosine monophosphate in the nervous system of *Aplysia californica*, II: effect of serotonin and dopamine. *J Gen Physiol* 60: 570–587, 1972
- Cedar, H., Kandel, E.R., Schwartz, J.H.: Cyclic adenosine monophosphate in the nervous system of *Aplysia californica*, I: increased synthesis in response to synaptic stimulation. *J Gen Physiol* 60: 558–569, 1972
- Cowan, W.M., Gottlieb, D.I., Hendrickson, A.E., et al.: The autoradiographic demonstration of axonal connections in the central nervous system. *Brain Res* 37: 21–51, 1972
- Dennis, W.: Causes of retardation among institutional children: Iran. *J Genet Psychol* 96: 47–59, 1960
- Eccles, J.C.: *The Physiology of Synapses*. Berlin, Springer-Verlag, 1964
- Eckstein-Schlossmann, E.: Zur Frage des Hospitalismus im Säuglingsanstanlen. *Z Kinderheilk* 42: 31–38, 1926
- Engel, G.L., Reichsman, F.: Spontaneous and experimentally induced depression in an infant with gastric fistula: a contribution to the problem of depression. *J Am Psychoanal Assoc* 4: 428–452, 1956

- Harlow, H.F.: The nature of love. *Am Psychol* 13: 673–685, 1958
- Harlow, H.F., Dodsworth, R.O., Harlow, M.K.: Total social isolation in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 54: 90–97, 1965
- Hartmann, H.: *Ego Psychology and the Problem of Adaptation*. New York, International University Press, 1958
- Hawkins, R., Castellucci, V., Kandel, E.R.: Identification of individual neurons mediating the heterosynaptic facilitation underlying behavioral sensitization in *Aplysia*. *Abstracts Soc Neurosci* 2: 235, 1976
- Hook, S. (coord.): *Psychoanalysis: Scientific Method and Philosophy*. New York, New York University Press, 1959
- Hubel, D.H.: Effects of distortion of sensory input on the visual system of kittens. *Physiologist* 10: 17–45, 1967
- Hubel, D.H., Wiesel, T.N.: Ferrier lecture: functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 198: 1–59, 1977
- Hubel, D.H., Wiesel, T.N., LeVay, S.: Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 278: 377–409, 1977
- Kandel, E.R.: *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*. San Francisco, CA, WH Freeman, 1976
- Klein, M., Kandel, E.R.: Presynaptic modulation of voltage-dependent Ca²⁺ current: mechanism for behavioral sensitization in *Aplysia californica*. *Proc Natl Acad Sci USA* 75: 3512–3516, 1978
- Pinneau, S.R.: The infantile disorders of hospitalism and anaclitic depression. *Psychol Bull* 52: 429–451, 1955
- Pinsker, H.M., Kandel, E.R., Castellucci, V., et al.: Analysis of habituation and dishabituation in *Aplysia*, în *Biochemistry of Simple Neuronal Models*. Vol. 2, coord. Costa, E. New York, Raven Press, 1971, pp 351–373
- Pinsker, H.M., Hening, W.A., Carew, T.J., et al.: Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 182: 1039–1042, 1973
- Provence, S., Lipton, R.C.: *Infants in Institutions: A Comparison of Their Development With Family Reared Infants During the First Year of Life*. New York, International Universities Press, 1962
- Riesen, A.H.: Plasticity of behavior: psychological aspects, în *Biological and Biochemical Bases of Behavior*. Coord. Harlow, H.F., Woolsey, C.N. Madison, University of Wisconsin Press, 1958, pp 425–450
- Schwartz, J.H., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: Functioning of identified neurons and synapses in the abdominal ganglion of *Aplysia* in the absence of protein synthesis. *J Neurophysiol* 34: 939–953, 1971
- Sherrington, C.S.: *The Integrative Action of the Nervous System*. New Haven, CT, Yale University Press, 1906
- Spencer, W.A., Thompson, R.F., Neilson, D.R. Jr.: Response decrement of the flexion reflex in the acute spinal cat and transient restoration by strong stimuli. *J Neurophysiol* 29: 221–239, 1966

- Spitz, R.A.: Hospitalism: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanal Study Child* 1: 53–74, 1945
- Spitz, R.A.: Hospitalism: a follow-up report on an investigation described in Volume 1, 1945. *Psychoanal Study Child* 2: 113–117, 1946
- Spitz, R.A., Wolf, K.: Anaclitic depression: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood, II. *Psychoanal Study Child* 2: 313–342, 1947
- Suomi, S.J., Harlow, H.F.: The role and reason of peer relationships in rhesus monkeys, în *Friendship and Peer Relations*. Coord. Lewis, M., Rosenblum, L.A., New York, Wiley, 1975, pp 153–186
- Thorpe, W.H.: *Learning and Instinct in Animals*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1956
- von Senden, M.: *Raum- und Gestaltauffassung bei operierten Blindgeborenen vor und nach der Operation*. Leipzig, JA Barth, 1932
- Wertheimer, M.: Hebb and Senden on the role of learning in perception. *Am J Psychol* 64: 133–137, 1951
- Wiesel, N., Hubel, D.H.: Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurophysiol* 26: 1003–1007, 1963
- Wilson, E.O.: Biology and the social sciences. *Daedalus* 2: 127–140, 1977

COMENTARIU

„Un nou cadru intelectual pentru psihiatrie”

Thomas R. Insel, M.D.

În articolul „Un nou cadru intelectual pentru psihiatrie”, Eric Kandel urmărește să integreze psihiatria și descoperirile oferite de biologia anului 1998, ocupându-se în mod special de relația între cogniție și comportament, pe de o parte, și procesele cerebrale, pe de altă parte (Kandel, 1998). El remarcă nevoia de a îmbunătăți formarea în psihiatrie prin dezvoltarea de competențe în domeniul neuroștiințelor și descrie importanța biologiei în înțelegerea temeinică a proceselor psihice. Kandel oferă cinci principii ce alcătuiesc cadrul acestei înțelegeri, dintre care unele se poate să fi părut provocatoare în 1998: 1) toate procesele psihice sunt neuronale; 2) genele și proteinele sintetizate de acestea determină conexiunile neuronale; 3) experiența modifică exprimarea genelor; 4) învățarea modifică conexiunile neuronale și 5) psihoterapia modifică exprimarea genelor. El încheie această lucrare reflexivă cu o descriere a procesării „inconștiente” la pacienții cu leziuni ale hipocampului, observând că neuroștiințele ar putea să furnizeze un nou cadru pentru psihanaliză, precum și pentru psihiatrie în general.

În cei șapte ani scurși de la publicarea lucrării lui Kandel, biologia a suportat transformări în urma mai multor evenimente și descoperiri deschizătoare de drumuri, lucru ce face și mai important apelul lui Kandel la integrare. Evenimentul epocal a survenit în 2003, când Proiectul Genomul Uman a publicat secvența integrală a genomului uman, identificând 30 000 gene de-a lungul celor aproape trei miliarde de perechi de bază ADN. Pe lângă faptul că genomul uman oferă un prilej fără precedent de a studia diferențele între specia noastră și speciile de mamifere înrudite, el demonstrează totodată remarcabila similitudine a genomului la nivelul omenirii, cu o omologie de 99,9% între indivizi.

Un proiect aflat în desfășurare, Proiectul internațional de cartografiere a haplotipurilor, urmărește să descrie natura variațiilor umane, identificând unde apar diferențele de 0,1% între indivizi la nivelul celor trei miliarde de baze ADN (The International HapMap Consortium, 2003). Datorită apariției de noi tehnologii de analiză cu productivitate înaltă, unele proiecte care necesitau în 1998 zeci de mii de ore (cum ar fi identificarea secvenței genelor unui nou microb) sunt efectuate acum, ca activitate de rutină, de un singur participant la un program postdoctoral într-o singură zi.

Ultimii șapte ani pot fi considerați totodată o epocă a pluralismului biologic, privită uneori ca epocă a biologiei sistemelor. Deceniile de studiere a unei singure gene sau a unui singur neurotransmițător au dat naștere la tehnici ce permit măsurarea de mii de secvențe ARN sau de proteine simultan. Să ne amintim că întregul corpus al literaturii științifice din acest domeniu înainte de 1998 se ocupa de aproximativ 1% din genom. Mai mult chiar, puținii neurotransmițători, receptori și transportori studiați în neuroștiințe totalizau poate 30 de aminer și proteine, produse de mai puțin de 0,1% din genom. Acum bănuim că la nivelul creierului se exprimă 20 000 de gene, 6 000 dintre ele exprimându-se exclusiv la acest nivel. În mod deloc surprinzător, în ultimii șase ani, o mare parte a biologiei a intrat într-o etapă a descoperirilor, explorând care gene se exprimă la nivelul creierului, unde și când se exprimă și cum reacționează la experiență. Hărțile neuroanatomice ale arhitecturii celulare pot fi retrasate acum pe baza amprentelor moleculare ale celulelor individuale și ale nucleilor cerebrali individuali (Ziringer *et al.*, 2001). Nu există îndoială că, așa cum afirma Kandel în 1998, 1) genele și proteinele determină conexiuni neuronale și 2) experiența, inclusiv psihoterapia, modifică exprimarea genelor. „Jucătorii” moleculari și regulile celulare după care se dezvoltă sistemele neuronale și după care experiența modifică exprimarea genelor abia încep să fie dezvăluite. Un lucru e limpede deja: serotonina și dopamina vor fi doar doi dintre sutele de factori importanți pe care vor trebui să-i cunoască viitorii psihiatri.

Neuroștiința sistemelor a avansat și ea dincolo de studierea cu câte un singur electrod a unei singure regiuni cerebrale, ajungând la utilizarea pe scară largă a seturilor de electrozi multipli și a unor diferite tehnici imagistice noi pentru a vizualiza simultan mai multe regiuni cerebrale. Diagramele simpliste de tip rețea (și chiar și cele complexe) ale organizării ierarhice la nivelul creierului au lăsat locul modelelor dinamice ale activității neuronale, modele ce implică un număr mare de conexiuni recurente între regiunile cerebrale și modificări temporale și de stare subtile, despre care s-a teoretizat că se află la baza funcționării psihice (Abbott, 2001). Deși nu există nicio îndoială că, așa

cum a afirmat Kandel, „toate procesele psihice sunt neuronale”, acum începem să înțelegem maniera în care activitatea neuronală măsurată în ansambluri de celule sau în potențialele de câmp a milioane de celule leagă informațiile laolaltă pentru a da naștere memoriei, atenției sau conștiinței (Reynolds și Desimone, 2003).

Neuroștiințele aplicate la nivel molecular, celular sau al sistemelor au progresat așadar cu mare repeziciune în ultimii șapte ani, dar oare psihiatria a îmbrățișat acest progres sau l-a ignorat? Oricine citește *The American Journal of Psychiatry* din această perioadă va sesiza abundența descoperirilor făcute de genetica psihiatrică și impactul tot mai mare al neuroimagisticii. Harta genomului uman, harta haplotipului și identificarea rapidă a genotipului încep deja să revoluționeze maniera în care abordăm genetica psihiatrică, permițând identificarea de gene în urma studiilor de corelație și a studiilor de mare productivitate asupra variațiilor genelor despre care se presupune că ar fi asociate cu bolile psihiatrice. Deși aproape nimeni nu se așteaptă ca genetica să descopere o „cauză” mendeliană pentru vreuna dintre bolile psihice majore, descoperirea variațiilor asociate cu vulnerabilitatea ar trebui să scoată la iveală, pentru vreuna dintre aceste boli, arhitectura ce predispune la risc, așa cum am văzut-o pentru hipertensiune și pentru alte tulburări medicale complexe din punct de vedere genetic. În mod similar, profilul exprimării genelor în schizofrenie și în tulburarea bipolară poate fi investigat prin examinarea a mii de gene din anumite arii cerebrale (Middleton *et al.*, 2000).

Neuroimagistica funcțiilor regionale, neurochimia *in vivo* și conectivitatea diverselor arii cerebrale au permis cercetătorilor din domeniul psihiatriei să arunce o privire în „cutia neagră” a creierului. În acest sector al cercetării, integrarea cu neuroștiințele la care spera Kandel în 1998 s-a produs deja în parte, deși până acum principalii beneficiari au fost specialiștii în științele cognitive, nu pacienții psihiatrici. Studiile efectuate cu ajutorul RMN-ului funcțional au oferit revelații remarcabile cu privire la maniera în care creierul analizează morfosintactic limbajul, recunoaște fețele și codifică stările afective. Unele studii recente au descris neurobiologia refulării (Anderson *et al.*, 2004), a iubirii romantice (Bartels și Zeki, 2000) și a inconștientului (Henson, 2003). Însă, deși remarcabilă, tehnologia este limitată de o relație neclară cu lumea măsurată în milisecunde a funcționării neuronale. Studiile PET (tomografie cu emisie de pozitroni) asupra receptorilor și transportorilor ar putea fi interpretate mai ușor, dar domeniului îi lipsesc mulți dintre radioliganzii necesari. Iar dezideratul lui Kandel de a se realiza studii care să măsoare modificările la nivelul activității regionale cerebrale în urma psihoterapiei sau a tratamentului

psihofarmacologic rămâne în mare măsură nesatisfăcut (de remarcat totuși studiul lui Goldapple *et al.*, 2004).

Deși cercetările din domeniul psihiatriei au început să accepte puterea neuroștiințelor moleculare, celulare și ale sistemelor, acest entuziasm științific încă nu a influențat practica clinică prin rafinarea procesului de diagnosticare sau prin influențarea tratamentului. Majoritatea programelor de rezidențiat în psihiatrie continuă să se concentreze asupra psihoterapiei psihodinamice sau asupra psihofarmacologiei aplicate, având prea puțin contact cu revoluțiile ce au loc în neurobiologie sau în științele cognitive. Deși multe dintre cele mai bune colegii americane și-au creat departamente de neuroștiințe sau specializări în neuroștiințe, facultățile de medicină continuă să separe psihicul de creier, obligând studenții să aleagă între psihiatrie și neurologie. Judecând după statisticile de recrutare, atât psihiatria, cât și neurologia stagnează, în ciuda interesului imens față de neuroștiințe nutrit de studenții care se înscriu la facultatea de medicină. Cadrul intelectual al psihiatriei pe care îl anticipează Kandel ar putea să ceară, în ultimă instanță, ca atât psihiatria, cât și neurologia să fie regândite ca discipline din cadrul neuroștiințelor clinice. Pacienții cu tulburări psihice — autism, sindromul Tourette, schizofrenie și tulburare bipolară — au boli cerebrale, iar pacienții cu boala Parkinson, boala Alzheimer și cu majoritatea tulburărilor neurologice au simptome psihice ce constituie trăsături centrale ale bolii lor.

Așa cum prezicea Kandel, neuroștiințele pot să redea psihiatriei entuziasmul intelectual. Acest lucru este chiar mai vizibil și mai necesar în 2005 decât era în 1998. Există instrumente de neurobiologie disponibile pentru a studia cele mai misterioase aspecte ale vieții psihice, inclusiv procesele inconștiente, afectivitatea și pulsunile. Genetica poate conferi diagnosticului psihiatric nu doar un grad mare de încredere, ci și validitate, ajutându-i pe clinicieni să înțeleagă numeroasele subtipuri de psihoză și prognosticând, în ultimă instanță, tratamentul cel mai adecvat pentru fiecare pacient. La fel de important, psihiatria poate transmite biologiei și restului medicinei o apreciere a complexității vieții psihice. Însă pentru ca viziunea lui Kandel să devină realitate, psihiatria va trebui să îmbrățișeze neuroștiințele, nu doar ca instrumente de cercetare, ci și ca bază științifică a formării clinice și a practicii cotidiene. Martin Luther King Jr. a remarcat o dată că partea tristă a poveștii lui Rip van Winkle nu constă în faptul că personajul ficțional s-a trezit într-o lume care nu-l recunoștea, ci că a dormit vreme de 20 de ani de-a lungul revoluției americane (King, 1959). Să sperăm și noi, împreună cu Eric Kandel, că psihiatria modernă

nu doarme de-a lungul uneia dintre cele mai palpitate perioade de progres în înțelegerea bazelor biologice ale cogniției și comportamentului.

Bibliografie

- Abbott, L.F.: The timing game. *Nat Neurosci* 4: 115–116, 2001
- Anderson, M.C., Ochsner, K.N., Kuhl, B., *et al.*: Neural systems underlying the suppression of unwanted memories. *Science* 303: 232–235, 2004
- Bartels, A., Zeki, S.: The neural basis of romantic love. *Neuroreport* 11: 3829–3834, 2000
- Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., *et al.*: Modulation of cortical-limbic pathways in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61: 34–41, 2004
- Henson, R.N.: Neuroimaging studies of priming. *Prog Neurobiol* 70: 53–81, 2003
- The International HapMap Consortium: The International HapMap Project. *Nature* 426: 789–796, 2003
- Kandel, E.R.: A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 155: 457–469, 1998
- King, M.L. Jr: „Remaining awake through a great revolution.” Deschiderea Colegiului Morehouse, 2 iunie 1959. Disponibil la: http://www.stanford.edu/group/King/liberation_curriculum (document 590602–005). Accesat în 15 februarie 2004.
- Middleton, F.A., Mirnics, K., Pierri, J.N., *et al.*: Gene expression profiling reveals alterations of specific metabolic pathways in schizophrenia. *J Neurosci* 22: 2718–2729, 2002
- Reynolds, J.H., Desimone, R.: Interacting roles of attention and visual salience in V4. *Neuron* 37: 853–863, 2003
- Zirlinger, M., Kreiman, G., Anderson, D.J.: Amygdala-enriched genes identified by microarray technology are restricted to specific amygdaloid subnuclei. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 5270–5275, 2001

Un nou cadru intelectual pentru psihiatrie¹

Eric R. Kandel, M.D.

Când își vor îndrepta atenția asupra apariției medicinei moleculare în a doua jumătate a secolului XX, istoricii științei vor remarca fără doar și poate poziția aparte ocupată de psihiatrie pe tot parcursul acestei perioade. În anii ce au urmat celui de-al Doilea Război Mondial, medicina s-a transformat dintr-o artă practică într-o disciplină științifică bazată pe biologia moleculară (Pauling *et al.*, 1949). În aceeași perioadă, psihiatria s-a transformat dintr-o disciplină medicală într-o practică terapeutică. În anii 1950 și în unele centre academice în anii 1960, psihiatria academică și-a abandonat în mod trecător rădăcinile în biologie și medicină experimentală și a devenit o disciplină cu fundamentare psihanalitică și orientare socială, surprinzător de puțin preocupată de creier ca organ al activității psihice.

Această mutare a accentului a avut mai multe cauze. În perioada de după al Doilea Război Mondial, psihiatria academică a început să asimileze descoperirile psihanalizei. Acestea au oferit o nouă fereastră spre bogăția proceselor psihice umane și au dus la conștientizarea faptului că mari porțiuni ale vieții psihice, inclusiv unele surse de psihopatologie, sunt inconștiente și nu pot fi accesate cu ușurință prin introspecție conștientă. La început, aceste revelații

¹ Acest articol a fost publicat inițial în *American Journal of Psychiatry*, volumul 155, numărul 4, 1998, pp. 457–469.

Lucrarea de față este o versiune dezvoltată a unei prezentări susținute la centenarul Institutului Psihiatric de Stat New York aparținând de Universitatea Columbia. Primită la 21 iulie 1997; versiunea revizuită, primită la 4 noiembrie 1997; acceptată la 11 noiembrie 1997. De la Institutul de Medicină Howard Hughes și Centrul pentru Neurobiologie și Comportament, departamentele de psihiatrie, biochimie și biofizică moleculară, Colegiul de Medicină și Chirurgie al Universității Columbia.

Autorul le mulțumește lui James H. Schwartz și Thomas Jessell pentru discutarea ideilor prezentate în acest articol pe parcursul muncii la tratatul elaborat de noi în comun, *Principles of Neural Science*.

au fost aplicate în principal asupra bolilor care se numeau pe atunci „nevrotice” și asupra unor tulburări de personalitate. Totuși, urmând exemplul lui Eugen Bleuler (1911/1950) și Carl G. Jung (1906/2005), aria de acțiune a terapiei psihanalitice s-a lărgit în scurt timp pentru a cuprinde aproape toate bolile psihice, inclusiv psihozele majore: schizofrenia și depresiile majore (Day și Semrad, 1978; Fromm-Reichmann, 1948, 1959; Rosen, 1963; Rosenfeld, 1965).

Mai mult, expansiunea psihiatriei psihanalitice nu s-a oprit aici, ci a continuat, incluzând ulterior anumite boli *medicale* (Alexander, 2008; Sheehan și Hackett, 1978). Influențați în parte de experiențele lor din al Doilea Război Mondial, numeroși psihiatri au ajuns să creadă că eficacitatea terapeutică a descoperirilor psihanalitice ar putea să rezolve nu doar problemele bolilor psihice, ci și pe cele ale unor boli medicale altfel recalcitrante, ca hipertensiunea, astmul, ulcerul gastric și colita ulceroasă, boli care reacționau prea puțin la tratamentele farmacologice disponibile la sfârșitul anilor 1940. Se credea că aceste boli sunt psihosomatice și sunt declanșate de conflicte inconștiente.

Astfel, în 1960, psihiatria de orientare psihanalitică devenise deja modelul dominant pentru înțelegerea tuturor bolilor psihice și a unor boli fizice. În 1964, când Facultatea de Medicină Harvard a sărbătorit al douăzecilea an de existență al Departamentului de psihiatrie de orientare psihanalitică la Spitalul Beth Israel, Ralph Kahana, membru al corpului didactic al departamentului respectiv, a rezumat rolul dominant al psihiatriei de orientare psihanalitică astfel: „În ultimii 40 de ani, în principal sub impactul psihanalizei, terapia psihodinamică a devenit competența curativă principală și esențială a psihiatrului american și, în tot mai mare măsură, elementul central al formării sale” (Kahana, 1968).

Contopind psihiatria descriptivă a perioadei de dinaintea celui de-al Doilea Război Mondial cu psihanaliza, psihiatria a câștigat foarte mult în ce privește puterea explicativă și intuiția clinică. Din păcate, acest lucru s-a înfăptuit cu prețul slăbirii legăturilor ei cu medicina experimentală și cu restul biologiei.

Îndepărtarea de biologie nu s-a datorat numai schimbărilor din psihiatrie, ci, în parte, și maturării lente a neuroștiințelor. La sfârșitul anilor 1940, biologia creierului nu era suficient de matură nici tehnic, nici conceptual pentru a aborda în mod eficient biologia majorității proceselor psihice superioare și a tulburărilor lor. Gândirea asupra relației între creier și comportament era dominată de concepția că diferitele funcții psihice nu pot fi localizate la nivelul unor arii cerebrale specifice. Această concepție a fost adoptată de Karl Lashley (1929), care a avansat ipoteza că scoarța cerebrală este echipotențială; se presupunea că toate funcțiile psihice superioare sunt reprezentate difuz pe tot

cuprinsul cortexului. Pentru majoritatea psihiatrilor și chiar pentru mulți biologi, în virtutea caracterului echipotențial al scoarței cerebrale, comportamentul părea refractar la analiza biologică empirică.

De fapt, originile despărțirii psihiatriei de biologie erau și mai vechi. Când a început să exploreze implicațiile pentru comportament ale proceselor psihice inconștiente, Sigmund Freud (2007) a căutat să adopte un model neuronal al comportamentului, în încercarea de a elabora o psihologie științifică. Din cauza imaturității științelor cerebrale ale vremii, a renunțat la acest model biologic în favoarea unui pur psihic, bazat pe descrieri verbale ale experiențelor subiective. În mod similar, în anii 1930, B.F. Skinner a respins în studiile sale asupra condiționării operante teoriile neurologice în favoarea descrierilor obiective ale actelor observabile (Skinner, 1938).

Este posibil ca această despărțire să fi fost inițial la fel de sănătoasă pentru psihiatrie pe cât a fost pentru psihologie. Ea a permis elaborarea de definiții sistematice ale comportamentelor și ale bolilor care nu depindeau de corelații încă vagi cu mecanismele neuronale. În plus, încorporând interesul profund al psihanalizei față de istoria personală a individului în integralitatea ei, psihiatria psihanalitică a contribuit la elaborarea de modalități directe și respectuoase de interacțiune a medicilor cu pacienții bolnavi psihic și a dus la apariția unei perspective sociale mai puțin stigmatizatoare asupra bolii psihice.

Totuși, despărțirea inițială a psihanalizei de neuroștiințe susținută de Freud a fost stimulată de înțelegerea faptului că o contopire a lor ar fi prematură. Pe măsură ce psihanaliza a evoluat după Freud — de la statutul de abordare investigativă limitată la un număr mic de gânditori inovatori la cel de cadru teoretic dominant în psihiatria americană —, atitudinea față de neuroștiințe s-a schimbat și ea. În loc de a fi considerată prematură, contopirea psihanalizei cu biologia a ajuns să fie văzută ca inutilă, deoarece neuroștiințele erau considerate tot mai des ca fiind irelevante.

În plus, pe măsură ce au devenit vizibile limitările psihanalizei ca sistem de gândire riguroasă și autocritică, în loc să se confrunte cu aceste limitări într-o manieră sistematică, interogativă, experimentală și, poate, să se alăture din nou biologiei în căutarea unor modalități mai noi de a explora creierul, psihiatria psihanalitică și-a petrecut cea mai mare parte a deceniilor sale de dominație — perioada cuprinsă între 1950 și 1980 — în defensivă. Deși au existat excepții individuale însemnate, ca grup, psihanalistii disprețuiau investigația experimentală. Ca urmare, psihanaliza a intrat treptat într-un declin intelectual care a avut un efect vătămător asupra psihiatriei și, pentru că

a descurajat noi moduri de gândire, a avut un efect deosebit de vătămător și asupra formării psihiatrilor.

Să ilustrez printr-un exemplu personal măsura în care această atitudine neinterogativă a ajuns să-mi influențeze formarea ca psihiatru. În vara anului 1960 mi-am abandonat formarea postdoctorală în neuroștiințe la Institutul Național de Sănătate Publică (NIH) ca să-mi încep formarea ca rezident la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts, principalul spital universitar de psihiatrie al Facultății de Medicină Harvard. Am intrat în formare alături de alți circa 20 de medici tineri, dintre care mulți au devenit ulterior lideri ai psihiatriei americane: Judith Livant Rapoport, Anton Kris, Dan Buie, Ernest Hartmann, Paul Wender, Joseph Schildkraut, Alan Hobson și George Vaillant. Totuși, în cei câțiva ani în care acest grup de medici de excepție s-a aflat în formare, într-o perioadă când formarea se făcea într-un ritm tihnit și încă mai exista mult timp liber, nu existau lecturi obligatorii și nici măcar recomandate. Nu ni se indicau tratate de citit și rareori se făcea trimitere, în consfătuiri sau în supervizările de caz, la lucrări științifice. Nici măcar scrierile lui Freud nu constituiau o lectură recomandată pentru rezidenți.

O mare parte din această atitudine provenea de la dascălii noștri, de la conducătorii programului de rezidențiat. Aceștia ne încurajau în mod activ să *nu* citim. Lectura, argumentau ei, influențează negativ capacitatea rezidentului de a-i asculta pe pacienți și, ca urmare, îl face să perceapă în mod părtinitor istoria de viață a pacienților. O remarcă faimoasă și foarte des citată era: „Există cei cărora le pasă de oameni și cei cărora le pasă de cercetare”. Prin eforturile conducătorilor programului de rezidență, întreaga esență a psihiatriei psihanalitice de la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts și, poate, de la Facultatea de Medicină Harvard în general ținea nu de a crea pur și simplu psihiatri mai buni, ci de a crea terapeuți mai buni — terapeuți pregătiți să înțeleagă problemele existențiale ale pacienților și să empatizeze cu ei.

Această concepție a fost rezumată de Day și Semrad în 1978 astfel:

„Esența terapiei cu pacientul schizofrenic constă în interacțiunea dintre resursele creative ale terapeutului și ale pacientului. Terapeutul trebuie să se bazeze pe propria experiență de viață și să-și traducă cunoștințele în materie de principii terapeutice în interacțiuni pline de sens cu pacientul, recunoscând, totodată, invocând și lărgind experiența și creativitatea pacientului; și atunci amândoi învață din această experiență și se dezvoltă prin ea.

Pentru a determina un pacient schizofrenic să se implice în terapie, atitudinea fundamentală a terapeutului trebuie să fie acceptarea pacientului așa cum este el — a țelurilor sale în viață, a valorilor sale și a modurilor sale de operare, chiar

și atunci când se deosebesc de cele proprii și, foarte des, sunt contrare acestora. A-l iubi pe pacient așa cum este, în starea lui de decompensare, este principala preocupare a terapeutului când abordează pacientul. Ca urmare, terapeutul trebuie să-și găsească satisfacțiile personale în altă parte. Munca sa este extrem de solicitantă prin contradicțiile ei, căci trebuie să-l iubească pe pacient, să se aștepte ca acesta să se schimbe, și totuși să-și obțină din altă parte satisfacțiile suplimentare și să tolereze frustrarea.”

Chiar și privind retrospectiv, acest sfat nu era complet lipsit de noimă. O perspectivă omenoasă și înțelegătoare ne-a învățat să ne ascultăm cu atenție și intuiție (*insight*) pacienții. Ne-a ajutat să ne dezvoltăm empatia esențială în toate aspectele unei relații terapeutice. Însă în calitate de cadru al unei formări psihiatrice menite să formeze lideri în psihiatria academică, a fost incomplet. A avut un efect de limitare intelectuală pentru aproape toți rezidenții, iar pentru unii rezidenți talentați s-a dovedit sufocant.

Cerința aproape nerealistă de empatie a lăsat prea puțin loc pentru dezbateri intelectuale. Spre exemplu, la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts nu existau prezentări de caz. Nu erau invitați vorbitori din afară care să se adreseze cu regularitate personalului medical, abordând chestiuni clinice sau științifice de actualitate. Principala activitate coordonată a rezidenților era o ședință săptămânală de terapie de grup (cu un excelent și un experimentat lider de grup), în care rezidenții erau membrii grupului — pacienții, ca să spunem așa.

Numai la insistențele membrilor personalului și datorită setei lor de cunoaștere s-au instituit la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts primele prezentări de caz, în 1965. Pentru a iniția aceste prezentări, câțiva dintre noi am încercat să aducem un psihiatru din zona orașului Boston ca să vorbească despre bazele genetice ale bolilor psihice. N-am reușit să găsim *niciunul*; nici măcar un singur psihiatru din tot Bostonul nu era preocupat de această chestiune și nici măcar nu se gândise serios la ea. În cele din urmă l-am convins pe Ernst Mayr, marele biolog de la Harvard și prieten cu Franz Kallman, unul dintre întemeietorii geneticii psihiatrice, să vină să ne vorbească.

Fac aici o descriere mult simplificată a punctelor slabe ale unui mediu care avea numeroase atribute excelente și numeroase puncte forte. Calitatea intelectuală a medicilor centrului era remarcabilă, iar angajamentul cadrelor didactice față de formarea medicilor și față de tratarea pacienților era admirabil. Mai mult decât atât, descriu tendința dominantă de la centru, însă existau și altele opuse. Deși conducătorii programului de formare descurajau în mod activ atât lectura, cât și cercetarea, Jack Ewalt, directorul centrului,

încuraja cu tărie cercetarea. În plus, am primit asigurări că în această perioadă psihiatria de la Harvard se afla într-o disonanță remarcabilă cu restul țării și că lipsa preocupărilor savante nu era universală în mediul psihiatriei academice la nivel național. Evident, preocupările savante nu lipseau la Universitatea Washington, sub egida lui Eli Robins, la alte câteva centre din Vestul Mijlociu ori la Universitatea Johns Hopkins, sub egida lui Seymour Kety (1959). Însă absența atitudinii critic-interogative părea a fi larg răspândită în Boston și în numeroase alte instituții de pe coasta de est a țării și de pe cea de vest.

Anii noștri de rezidență — deceniul 1960 — au marcat un punct de cotitură în psihiatria americană. În primul rând, au început să fie disponibile tratamente noi și eficiente, sub forma medicamentelor psihofarmacologice. La început, unii supervizori ne-au descurajat de la folosirea lor, considerând că sunt menite să reducă mai mult anxietatea noastră decât pe cea a pacienților. La jumătatea anilor 1970, scena terapeutică prezenta modificări atât de spectaculoase, încât psihiatria a fost obligată să se confrunte cu neuroștiințele, fie și numai pentru a înțelege cum funcționează anumite tratamente medicamentoase.

Odată cu apariția psihofarmacologiei, psihiatria s-a schimbat și această transformare a readus-o pe terenul curentului principal al medicinei academice. Acest progres a avut trei componente. În primul rând, dacă psihiatria avea cândva cel mai puțin eficient arsenal terapeutic din medicină, acum dispunea de tratamente eficiente pentru bolile psihice principale și un început de remediu practic pentru două dintre cele mai devastatoare boli: depresia și tulburarea maniaco-depresivă. În al doilea rând, sub conducerea lui Eli Robins la Universitatea Washington și apoi a lui Robert Spitzer la Institutul Psihiatric de Stat New York aparținând de Universitatea Columbia, au fost stabilite criterii noi, validate clinic și obiective pentru diagnosticarea bolilor psihice. În al treilea rând, Seymour Kety și-a folosit poziția de conducere de la NIH pentru a redeștepta interesul față de biologia bolilor psihice și în mod special față de genetica schizofreniei și a depresiei.

În paralel, din 1980 încoace s-au produs evoluții majore în domeniul neuroștiințelor, în special în analiza reprezentării diferitelor aspecte ale funcționării psihice la nivelul diferitelor regiuni cerebrale. Astfel, psihiatria se află acum în fața unei oportunități noi și unice. Biologii au mare nevoie de îndrumare în ce privește studierea proceselor psihice. Acesta este punctul în care psihiatria și psihologia cognitivă, în calitate de călăuze și profesori, pot aduce o contribuție deosebit de valoroasă pentru neuroștiințe. Unul dintre punctele forte ale psihiatriei, ale psihologiei cognitive și ale psihanalizei constă în perspectiva lor. Psihiatria, psihologia cognitivă și psihanaliza îi pot trasa

biologiei procesele psihice care trebuie să fie studiate pentru a se ajunge la o înțelegere semnificativă și complexă a biologiei psihicului uman. În această interacțiune, psihiatria poate să joace un rol dublu. În primul rând, poate căuta pe propriul teren răspunsuri la întrebări legate de diagnosticarea și tratarea bolilor psihice. În al doilea rând, poate să formuleze întrebările de natură comportamentală la care trebuie să răspundă biologia ca să putem ajunge la o înțelegere realist de avansată a proceselor psihice umane superioare.

Un cadru comun pentru psihiatrie și neuroștiințe

Ca urmare a progreselor înregistrate de neuroștiințe în ultimii câțiva ani, atât psihiatria, cât și neuroștiințele se află pe o poziție nouă, mai bună pentru o restabilire a relațiilor cordiale ce ar permite ca intuițiile profunde ale perspectivei psihanalitice să anime căutarea înțelegerii mai bune a bazelor biologice ale comportamentului. Ca prim pas spre această restabilire a relațiilor cordiale, conturez aici un cadru intelectual menit să alinieze gândirea psihiatrică actuală și formarea viitorilor practicieni la biologia modernă.

Acest cadru poate fi rezumat sub forma a cinci principii care alcătuiesc, într-o formă simplificată, gândirea actuală a biologilor în ce privește relația dintre psihic și creier.

Principiul 1. Toate procesele psihice, chiar și cele mai complexe, derivă din operațiuni cerebrale. Postulatul central al acestei concepții este acela că ceea ce numim în mod curent „psihic” sau „mintă” este o gamă de funcții îndeplinite de creier. Procesele de la nivelul creierului se află nu doar la baza comportamentelor motorii relativ simple, cum ar fi mersul și mâncatul, ci și la baza tuturor acțiunilor cognitive complexe, conștiente și inconștiente, pe care le asociem cu comportamente specific umane cum ar fi gândirea, vorbirea și crearea operelor literare, muzicale și plastice. Ca un corolar, tulburările de comportament ce caracterizează bolile psihice sunt perturbări ale funcționării cerebrale, chiar și în acele cazuri în care cauzele perturbării se găsesc în mod evident în mediu.

Principiul 2. Genele și proteinele sintetizate ca urmare a acțiunii acestora sunt factori determinanți ai tipului de interconexiuni existente între neuronii cerebrali și detaliile funcționării acestora. Ca urmare, genele și în mod specific combinațiile de gene exercită un control semnificativ asupra comportamentului. Ca și corolar, o componentă ce contribuie la apariția bolilor psihice majore este de natură genetică.

Principiul 3. Genele modificate nu explică, singure, toate variațiile unei boli psihice majore date. Factorii sociali și cei de dezvoltare au și ei o contribuție foarte importantă. Așa cum combinațiile de gene contribuie la comportament, inclusiv la cel social, comportamentul și factorii sociali pot la rândul lor să exercite acțiuni asupra creierului, printr-o retroacțiune ce modifică exprimarea genelor și, prin aceasta, funcționarea celulelor nervoase. Învățarea, inclusiv cea care duce la comportamente disfuncționale, produce modificări în exprimarea genelor. Așadar, toată „educația” se exprimă în cele din urmă sub forma „naturii”.

Principiul 4. Modificările induse de învățare în exprimarea genelor dau naștere unor schimbări la nivelul tiparelor conexiunilor neuronale. Aceste schimbări contribuie la baza biologică a individualității și probabil că sunt totodată răspunzătoare de inițierea și menținerea anomaliilor de comportament induse de împrejurările neprevăzute din mediul social.

Principiul 5. În măsura în care psihoterapia sau consilierea este eficientă și determină schimbări de comportament de lungă durată, probabil că o face prin învățare, determinând schimbări la nivelul exprimării genelor ce modifică intensitatea electrică la nivelul legăturilor sinaptice și schimbări structurale ce modifică tiparul anatomic al interconexiunilor dintre celulele nervoase ale creierului. Pe măsură ce rezoluția imagisticii cerebrale crește, ea ar trebui să permită în cele din urmă evaluarea cantitativă a rezultatelor psihoterapiei.

În continuare mă voi ocupa de fiecare dintre aceste principii, pe rând, și voi ilustra baza experimentală a acestui nou cadru și implicațiile sale pentru teoria și practica psihiatriei.

Toate funcțiile psihice reflectă niște funcții cerebrale

Acest principiu este (de un secol încoace) central în gândirea tradițională a biologiei și medicinei în asemenea măsură încât e aproape un truism și nu are nevoie de noi confirmări. Acest principiu reprezintă premisa elementară aflată la baza neuroștiințelor, o premisă foarte bine fundamentată științific. Leziunile cerebrale specifice determină modificări specifice ale comportamentului, iar modificările specifice ale comportamentului sunt reflectate de modificări funcționale caracteristice la nivelul creierului (Kandel *et al.*, 1991). Chiar și așa, merită subliniate două idei.

În primul rând, chiar dacă acest principiu este acceptat în rândul biologilor, relația amănunțită între creier și procesele psihice — mai concret, cum anume

determină creierul diferitele procese psihice — este înțeleasă insuficient și numai în linii generale. Marea provocare a biologiei și psihiatriei în acest moment constă în a descrie această relație în termeni care să fie satisfăcători atât pentru biologul care se ocupă de creier, cât și pentru psihiatrul care se ocupă de psihic.

În al doilea rând, relația psihicului cu creierul devine mai puțin evidentă, mai nuanțată și poate mai controversată când înțelegem că biologii aplică acest principiu la toate aspectele comportamentului, de la cele mai intime gânduri ale omului până la cele mai publice expresii afective. Principiul se aplică la comportamentele indivizilor singolari, la conduitele interindividuale și la comportamentul social al grupurilor de indivizi. Privită astfel, sociologia trebuie să fie într-o anumită măsură sociobiologie; procesele sociale trebuie să reflecte la un anumit nivel funcții biologice. Mă grăbesc să adaug că stabilirea unei relații între procesele sociale (sau chiar procesele psihice) și funcțiile biologice ar putea să nu se dovedească neapărat a avea un caracter revelator pentru elucidarea dinamicii sociale. În cazul multor aspecte ale comportamentului de grup sau individual, analiza biologică ar putea să nu se dovedească a fi nivelul optim de analiză și poate nici chiar un nivel de analiză informativ, așa cum deseori rezoluția subatomică nu este nivelul optim pentru analiza problemelor biologice. Chiar și așa, este important de înțeles că toate acțiunile sociale au fundamente biologice esențiale.

Acest aspect al principiului nu a fost acceptat cu ușurință de către toți și mai ales nu de toți sociologii, după cum se poate ilustra printr-un exemplu de la Centrul de studii avansate în științele comportamentale din Palo Alto, California, probabil principalul centru de gândire în materie de științe sociale din țară. În raportul său anual din 1996, centrul a descris planificarea unui proiect special intitulat „Cultură, psihic și biologie”. Pe măsură ce planurile pentru acest proiect avansau, a reieșit limpede că numeroși specialiști în științe sociale nutreau o antipatie profundă și durabilă față de științele biologice, deoarece echivalau gândirea biologică cu o concepție despre natura umană ce le părea simplistă, greșit canalizată și periculoasă din punct de vedere social și etic. Întrucât două abordări biologice anterioare influente ale științelor sociale — rasismul argumentat științific și darwinismul social — se dovediseră a fi sterile din punct de vedere intelectual și distructive din punct de vedere social, mulți specialiști în științe sociale respingeau ideea. Ei obiectau față de ideea că

„proprietățile unui organism viu (nu numai forma sa fizică, ci și înclinațiile sale comportamentale, capacitățile și perspectivele în viață) sunt materiale și, așadar,

reductibile la genele sale. Concepția despre natura umană pe care mulți specialiști în științele sociale o asociază cu gândirea biologică afirmă că diferențele individuale și de grup, precum și asemănările individuale și de grup în ce privește forma fizică, înclinațiile comportamentale, abilitățile și perspectivele în viață pot fi înțelese și explicate, în mod similar, cu ajutorul genelor [...]. Ca urmare a acestei concepții, mulți resping relevanța pentru comportament a gândirii biologice și adoptă în schimb un tip de *dualism minte-corp* în care se presupune că procesele și produsele psihice au prea puțină legătură cu procesele și produsele organismului.” (Raport anual, Centrul pentru studii avansate în științele comportamentale, 1996; s.n.)

Ce se află la baza acestei îngrijorări a celor din domeniul științelor sociale? Cunoașterea biologică, asemenea oricărei cunoașteri, e o sabie cu două tăișuri. Ea poate fi folosită atât pentru a face bine, cât și pentru a face rău, pentru profitul privat sau pentru beneficiul public. În mâinile celor prost informați sau ale celor răuvoitori, selecția naturală a fost deformată sub chipul darwinismului social, iar genetica a fost coruptă sub chipul eugeniei. Neuroștiințele au fost și ele folosite și pot fi folosite din nou în mod abuziv pentru control social și manipulare socială. Cum ne putem asigura că progresele neuroștiințelor vor servi la îmbogățirea vieții noastre și la o mai bună înțelegere a propriei ființe și a celorlalți? Singura cale de a încuraja folosirea cu simț de răspundere a acestor cunoștințe constă în a întemeia utilizările biologiei în politica socială pe o *înțelegere* cuprinzătoare a biologiei.

Îngrijorarea celor din domeniul științelor sociale derivă în parte din două neînțelegeri (întâlnite și la alții): în primul rând, biologii consideră că procesele biologice sunt determinate strict de gene și, în al doilea rând, că unica funcție a genelor este transmiterea inexorabilă de informații ereditare de la o generație la alta. Aceste idei foarte eronate au dus la ideea că genele invariabile, nereglate, ce nu se lasă modificate de evenimente externe, exercită o influență inevitabilă asupra comportamentului indivizilor și al urmașilor lor. În această concepție, forțele sociale ca atare au prea puțină influență asupra comportamentului uman. Ele sunt neputincioase în fața acțiunilor predeterminate, necruțătoare ale genelor.

Această concepție fatalistă și fundamental greșită s-a aflat în spatele mișcării eugenice din anii 1920 și 1930. Ca bază a politicii sociale, concepția trezește pe bună dreptate teama și neîncrederea oamenilor cu gândire lucidă. Totuși, această concepție se bazează pe o înțelegere fundamental eronată a mecanismului de funcționare a genelor, pe care chiar și unii psihiatri ar putea să nu-l înțeleagă pe deplin. Ideea-cheie semnificativă în această privință este aceea că genele îndeplinesc două funcții.

În primul rând, genele servesc drept matrițe stabile ce permit replicarea cu un grad mare de încredere. Acest *rol de matriță* este exercitat de fiecare genă din fiecare celulă a organismului, inclusiv din gameți. El este cel care oferă generațiilor succesive copii ale fiecărei gene. Fidelitatea replicării matriței este mare. În plus, matrița nu este reglată de experiența socială de un fel sau altul. Ea poate fi modificată numai de mutații, iar acestea sunt rare și deseori aleatorii. Această funcție a genei, funcția de matriță (de transmitere a informației), este într-adevăr mai presus de controlul nostru individual sau social.

În al doilea rând, genele determină fenotipul; ele determină structura, funcția și alte caracteristici biologice ale celulei în care se exprimă. Această a doua funcție a genei este numită *funcție de transcriere*. Deși aproape toate celulele organismului conțin toate genele prezente în toate celelalte celule, la orice tip de celulă (fie ea hepatică sau cerebrală) se exprimă (este transcrisă) doar o parte din gene, poate 10–20%. Toate celelalte gene sunt pur și simplu reprimate. O celulă hepatică este o celulă hepatică și o celulă nervoasă este o celulă nervoasă deoarece fiecare dintre aceste tipuri de celule exprimă numai un anumit subset al totalului populației genelor. Când o genă se exprimă într-o celulă, ea dirijează fenotipul celulei respective: producerea de proteine specifice care precizează caracterul celulei respective.

Dacă funcția de matriță, secvența unei gene — și capacitatea organismului de a replica respectiva secvență —, nu este afectată de experiența cu mediul, funcția de transcriere a unei gene — capacitatea unei gene date de a dirija producerea de proteine specifice în orice celulă dată — este de fapt intens reglată și *această reglare reacționează la factori din mediu*.

O genă are două regiuni (Figura 2-1). Regiunea codificatoare codifică ARN-ul mesager, care codifică la rândul lui o anumită proteină. Mai sus de regiunea codificatoare se află de regulă o regiune reglatoare, alcătuită din două elemente de ADN. Elementul *promotor* este locul în care o enzimă numită ARN-polimerază va începe să citească și să transcrie regiunea codificatoare a ADN-ului în ARN-ul mesager. Elementul *amplificator* recunoaște semnalele proteice ce stabilesc în care celule și când va fi transcrisă de către polimerază regiunea codificatoare. Astfel, un număr mic de proteine sau regulatori ai transcrierii ce se leagă de diferite segmente ale elementului amplificator determină cât de des se leagă ARN-polimeraza de elementul promotor și transcrie gena. Stimulii interni și externi — etapele dezvoltării creierului, hormonii, stresul, învățarea și interacțiunea socială — modifică legăturile dintre regulatorii transcrierii și elementul amplificator, iar pe această cale sunt recrutate diferite combinații

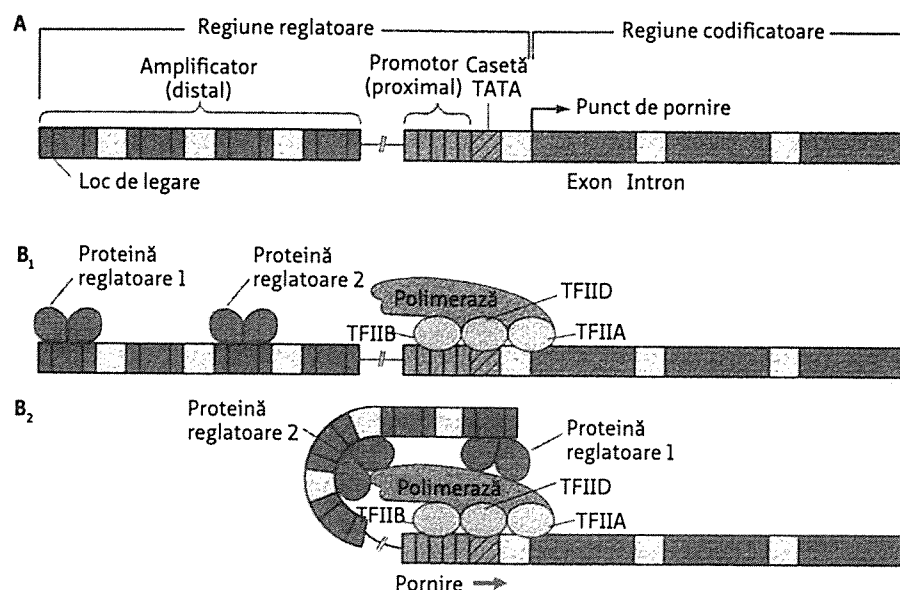


Figura 2-1. Controlul transcrierii genetice.

A: Gena tipică a organismelor eucariote are două regiuni. Regiunea codificatoare este transcrisă de ARN-polimeraza II într-un ARN mesager și apoi este translatată într-o proteină specifică. Regiunea reglatoare, alcătuită din elemente amplificatoare și un element promotor, care conține caseta TATA (T = timină, A = adenină), reglează inițierea transcrierii genei structurale.

Proteinele reglatoare ale transcrierii se leagă atât de regiunea promotoare, cât și de cea amplificatoare. B1: Un set de proteine (cum ar fi factorii IIA, IIB, IID și alții ai casetei TATA) se leagă de caseta TATA, de regiunea promotoare și de regiunea amplificatoare distală. B2: Proteinele ce se leagă de regiunea amplificatoare determină formarea unei bucle de ADN, permițând astfel ca proteinele reglatoare ce se leagă de amplificatorii distali să intre în contact cu polimeraza.

Sursă: Adaptat după Schwartz și Kandel, 1995.

de regulatori ai transcrierii. Acest aspect al reglării la nivelul genelor este numit uneori reglare *epigenetică*.

Într-o formulare simplă, reglarea exprimării genelor prin factori sociali face ca toate funcțiile organice, inclusiv toate funcțiile cerebrale, să fie susceptibile la influențe sociale. Influențele sociale vor fi încorporate biologic în expresii modificate ale anumitor gene din anumite celule nervoase din anumite regiuni ale creierului. Aceste modificări influențate social se transmit pe cale culturală. Ele nu sunt încorporate în spermatozoid și ovul și, ca urmare, nu se transmit

pe cale genetică. La oameni, modificarea exprimării genelor prin învățare (în manieră netransmisibilă) este deosebit de eficientă și a dus la un nou tip de evoluție: evoluția culturală. Capacitatea de învățare este atât de dezvoltată la om, încât omenirea se schimbă mai mult prin evoluție culturală decât prin evoluție biologică. Măsurătorile craniilor găsite în fondul de fosile sugerează că dimensiunea creierului uman nu s-a schimbat de la apariția speciei *Homo sapiens*, cu aproximativ 50 000 de ani în urmă; și totuși, în mod evident, cultura umană a evoluat spectaculos în acest interval de timp.

Genele au o contribuție importantă la funcționarea psihică și pot determina boala mentală

Să ne gândim la contribuția funcțiilor de matriță ale ADN-ului — la aspectele ereditare ale acțiunii genelor. Aici trebuie să ne întrebăm în primul rând: cum contribuie genele la comportament? În mod clar, genele nu codifică într-o manieră directă comportamentul. O genă codifică o proteină; singură, nu poate să codifice un comportament. Comportamentul este generat de circuite neuronale ce implică numeroase celule, fiecare dintre celule exprimând anumite gene care dirijează producerea anumitor proteine. Genele care se exprimă la nivelul creierului codifică proteine ce sunt importante într-o etapă sau alta a dezvoltării, întreținerii și reglării circuitelor neuronale aflate la baza comportamentului. Este necesară o mare varietate de proteine — structurale, reglatoare și catalitice — pentru diferențierea unei singure celule nervoase, iar pentru dezvoltarea și funcționarea unui circuit neuronal sunt necesare numeroase celule și mult mai multe gene.

Ca să explice ceea ce privim acum drept variații ale funcțiilor de matriță ale unei gene, Darwin și adepții săi au postulat inițial că variațiile comportamentului uman se pot datora în parte selecției naturale. Dacă așa stau lucrurile, un element al variației comportamentale de la nivelul oricărei populații va avea în mod necesar o bază genetică. La rândul ei, o anumită porțiune a acestei variații ar trebui să se prezinte sub forma unor diferențe clar transmise genetic. Studiile de control asupra factorilor ereditari ai comportamentului uman s-au dovedit a fi greu de conceput, deoarece nu este nici posibil, nici de dorit să se controleze în scopuri experimentale mediul unui individ, cu excepția unor anumite situații foarte limitate. Ca urmare, studiile comportamentale asupra gemenilor monoziгоți furnizează informații importante care nu pot fi obținute altfel.

Gemenii monoziigoți au genomuri identice și, ca urmare, sunt pe cât de asemănători genetic pot fi doi indivizi. În consecință, asemănările între gemenii identici care au fost despărțiți de timpuriu și crescuți în familii diferite, cum se întâmplă uneori, vor putea fi atribuite mai degrabă genelor decât mediului. Gemenii identici, comparați cu un grup de indivizi cu vârstă, sex și statut socioeconomic similare, au în comun un număr remarcabil de trăsături comportamentale. Între acestea se numără gusturi, preferințe religioase și interese vocaționale ce sunt considerate de regulă ca fiind trăsături distinctive, determinate social, ale individului. Aceste constatări arată că există o componentă ereditară semnificativă în comportamentul uman. Însă asemănarea este departe de a fi perfectă. Gemenii pot să se deosebească și chiar diferă în mare măsură. Așadar, studiile pe gemeni subliniază și importanța influențelor din mediu; ele arată clar că factorii din mediu sunt foarte importanți (Kandel *et al.*, 1991).

O situație similară există în ce privește perturbările comportamentului și boala psihică. Prima dovadă directă că genele sunt importante în apariția schizofreniei a fost oferită în anii 1930 de Franz Kallmann (1938). Pe Kallmann l-a impresionat faptul că incidența schizofreniei în întreaga lume este, uniform, de circa 1%, deși factorii sociali și de mediu variază foarte mult. Totuși, a constatat că incidența schizofreniei la părinții, copiii și frații pacienților cu această boală este de 15%, o dovadă clară că boala este o trăsătură de familie. Totuși, baza genetică a schizofreniei nu poate fi dedusă pur și simplu din incidența crescută în familii. Nu toate condițiile ce constituie trăsături de familie sunt neapărat genetice: bogăția și sărăcia, obiceiurile și valorile sunt și ele trăsături de familie, iar în trecut, chiar și carențele de alimentație precum pelagra erau trăsătură de familie.

Pentru a diferenția factorii genetici de cei de mediu, Kallmann a apelat la studiile pe gemeni și a comparat rata bolii la gemenii monoziigoți și la gemenii dizigoți. Așa cum am văzut, gemenii monoziigoți au în comun aproape întregul genom. Spre deosebire de ei, gemenii dizigoți au în comun doar 50% din gene și din punct de vedere genetic sunt echivalenți cu frații obișnuiți. Așadar, dacă schizofrenia este cauzată în întregime de factori genetici, gemenii monoziigoți ar trebui să aibă tendințe identice de a face boala. Chiar dacă factorii genetici ar fi necesari, dar nu suficienți pentru apariția schizofreniei, datorită implicării factorilor de mediu, geamănul monozigot al unui pacient cu schizofrenie ar trebui să aibă un risc substanțial mai mare decât un geamăn dizigot. Tendința ca gemenii să facă aceeași boală se numește concordanță. Studiile pe gemeni au arătat că, la gemenii monoziigoți, concordanța pentru schizofrenie este de

circa 45%, comparativ cu circa 15% la gemenii dizigoți, procent aproximativ egal cu cel din cazul fraților obișnuiți.

Pentru a diferenția și mai mult efectele naturii de cele ale mediului, Heston (1970) a studiat pacienți din SUA, iar Rosenthal și colegii săi (1971) au studiat pacienți din Danemarca. În ambele seturi de studii, rata schizofreniei a fost mai mare în rândul rudelor biologice ale copiilor adoptați care aveau schizofrenie decât în rândul rudelor copiilor adoptați care erau sănătoși. Diferența de rată, circa 10–15%, a fost aceeași cu cea observată anterior de Kallmann.

Acest tipar familial al schizofreniei transpare cel mai spectaculos într-o analiză efectuată de Gottesman (1991) pe datele din Danemarca. Gottesman a examinat datele obținute de la 40 de pacienți danezi cu schizofrenie, identificând toate rudele cu schizofrenie pentru care era disponibil un arbore genealogic bun. Apoi a ierarhizat rudele pe baza procentului de gene comune cu pacientul schizofrenic. A găsit o incidență mai mare a schizofreniei la rudele de gradul întâi — care au în comun cu pacientul 50% din gene, adică frați, părinți și copii — decât la rudele de gradul doi — care au în comun cu pacientul 25% din gene, adică mătuși, unchi și nepoți. Chiar și rudele de gradul trei, care au în comun cu pacientul doar 12,5% din gene, aveau o incidență a schizofreniei mai mare de 1%, incidența pentru populația generală. Aceste date sugerează cu tărie un factor genetic al schizofreniei.

Dacă schizofrenia ar fi cauzată în întregime de anomalii genetice, rata concordanței la gemenii monoziigoți, care au în comun aproape toate genele, ar fi de aproape 100%. Faptul că rata este 45% arată clar că factorii genetici nu sunt singura cauză. Cauzalitatea multiplă reiese evident și din studiile asupra transmiterii genetice a bolilor. Studiile de rutină asupra arborilor genealogici sunt suficiente pentru a arăta dacă o boală se transmite prin moștenire mendeliană dominantă sau recesivă, însă nu s-a dovedit că acesta ar fi modelul de transmitere al schizofreniei. Explicația cea mai probabilă a modului neobișnuit de transmitere genetică a schizofreniei e aceea că schizofrenia este o boală multigenică ce implică alele de pe până la 10–15 loci la nivelul populației mondiale și că la un individ ar putea fi necesare combinații de trei–cinci loci pentru a cauza boala. În plus, la aceste gene poate să varieze gradul de *penetranță*.

La o populație naturală, orice genă de pe orice locus va exista în mai multe forme diferite și clar corelate, numite *alele*. Penetranța unei alele depinde de interacțiunea între acea alelă și restul genomului, precum și de factori de mediu. Un geamăn poate să moștenească un set de gene ce programează statura înaltă, dar fără alimentație bună ar putea să nu ajungă înalt. În mod similar, nu toți oamenii cu aceeași genă dominantă și anormală a bolii Huntington vor

avea tulburările de mișcare deplin exprimate și perturbările cognitive însoțitoare; câțiva ar putea să aibă o formă mai moderată a bolii.

La fel ca în cazul altor boli poligenice, cum ar fi diabetul și hipertensiunea, se crede că majoritatea formelor de schizofrenie necesită nu doar acumularea mai multor defecte genetice, ci și acțiunea factorilor ce țin de dezvoltare și de mediu. Pentru a înțelege schizofrenia, va fi esențial să aflăm cum se combină mai multe gene pentru a predispune individul la o boală și să stabilim cum influențează mediul exprimarea respectivelor gene.

Faptul că sunt implicate numeroase gene nu înseamnă totuși că genele singulare nu sunt esențiale, în anumite cazuri, pentru exprimarea unui comportament. Importanța anumitor gene pentru comportament poate fi demonstrată cel mai bine la organisme simple, cum ar fi musculița de oțet sau șoarecele, la care pot fi studiate mai ușor mutațiile unei singure gene. Mutațiile câte unei singure gene la *Drosophila* sau la șoareci pot cauza anomalii la nivelul unei varietăți de comportamente, deopotrivă învățate și înnăscute, cum ar fi comportamentul de curtare și locomoția.

Comportamentul poate să modifice și el exprimarea genelor

M-am referit la funcția de matriță a genei, care este transmisibilă, dar nu reglată. Acum voi trece la acel aspect al funcționării genelor care este reglat, dar nu transmis. Studiile asupra învățării la animalele simple au oferit primele dovezi cum că experiența determină schimbări susținute la nivelul eficienței conexiunilor neuronale, prin modificarea exprimării genelor. Această constatare are ramificații profunde care ar trebui să ne determine să ne revizuim concepția privind relația între procesele sociale și cele biologice în modelarea comportamentului.

Ca să putem aprecia importanța acestei relații, să ne gândim puțin la situația existentă în psihiatria americană chiar și recent, în 1968, când a apărut DSM-II. La vremea respectivă, o concepție răspândită din psihiatrie spunea că factorii determinanți biologici și sociali ai comportamentului acționează la niveluri separate ale psihicului: un nivel avea o bază empirică clară, iar celălalt era nespecificat. Ca urmare, până în anii 1970, bolile psihice au fost clasificate în mod tradițional în două categorii principale: organice și funcționale. Astfel, Seltzer și Frazier scriau în 1978: „[...] termenul de sindrom organic cerebral este un termen general folosit pentru a descrie acele situații de funcționare

deficitară a sistemului nervos ce se manifestă prin simptome psihice. El se află în contrast cu majoritatea sindroamelor psihice numite «funcționale»”.

Între aceste boli psihice organice erau incluse demențele, cum ar fi boala Alzheimer, și psihozele toxice, cum ar fi cele ce derivă din consumul cronic de cocaină, heroină și alcool. Între bolile psihice funcționale erau incluse nu doar bolile nevrotice, ci și boala depresivă și schizofreniile.

Această distincție a derivat inițial din observațiile neuropatologilor din secolul al XIX-lea, care au examinat la autopsie creierul pacienților și au găsit deformări grosiere și ușor de evidențiat ale arhitecturii cerebrale în unele boli psihice, dar în altele nu. Bolile care produceau dovada anatomică a leziunilor cerebrale au fost numite „organice”; cele cărora le lipsea această trăsătură au fost numite „funcționale”.

Distincția, evident depășită între timp, nu mai poate fi susținută. Nu pot să existe modificări de comportament care să nu se reflecte la nivelul sistemului nervos și nici modificări persistente la nivelul sistemului nervos care să nu se reflecte în modificări structurale la un nivel de rezoluție sau altul. Experiențele senzoriale cotidiene, privarea senzorială și învățarea pot să ducă probabil la slăbirea legăturilor sinaptice în anumite circumstanțe și la o întărire a legăturilor în alte circumstanțe. Nu mai considerăm că doar anumite boli, cele organice, ar afecta procesul psihic în urma modificărilor biologice de la nivelul creierului, iar altele, cele funcționale, nu ar afecta în același mod mentația. La baza noului cadru intelectual al psihiatriei stă premisa că toate procesele psihice sunt biologice și, ca urmare, orice modificare a lor este cu necesitate organică.

Așa cum se poate vedea în DSM-IV, clasificarea tulburărilor psihice trebuie să aibă la bază alte criterii decât prezența sau absența anomaliilor anatomice grosiere. Absența modificărilor structurale detectabile nu exclude posibilitatea producerii de modificări biologice mai subtile, dar totuși importante. Aceste schimbări ar putea să se situeze pur și simplu sub pragul de detecție al tehnicilor încă limitate de care dispunem în prezent. Demonstrarea caracterului biologic al funcționării psihice necesită metodologii anatomice mai sofisticate decât histologia la microscopul optic a patologicilor din secolul al XIX-lea. Pentru a clarifica aceste chestiuni, va fi nevoie să elaborăm o neuropatologie a bolii psihice care să se bazeze nu doar pe structura anatomică, ci și pe funcția anatomică. Tehnicile imagistice precum tomografia cu emisie de pozitroni și imagistica funcțională prin rezonanță magnetică au deschis poarta spre explorarea neinvazivă a creierului uman la un nivel de rezoluție ce începe să se apropie de cel necesar pentru a înțelege mecanismele fizice ale activității psihice și, prin aceasta, ale tulburărilor mentale. Această abordare este folosită

în prezent în studierea schizofreniei, a depresiei, a tulburărilor obsesiv-compulsive și a tulburărilor de anxietate (Jones, 1995).

Acum trebuie să ne întrebăm: cum anume procesele biologice ale creierului dau naștere evenimentelor psihice și cum factorii sociali modulează la rândul lor structura biologică a creierului? În încercarea de a înțelege o anumită boală psihică, este mai potrivit să întrebăm: în ce măsură este determinat acest proces biologic de factori genetici și ai dezvoltării? În ce măsură este determinat de mediul fizic sau social? În ce măsură este determinat de un agent toxic sau infecțios? Chiar și tulburările psihice considerate a fi determinate în cea mai mare măsură de factori sociali trebuie să aibă o componentă biologică, din moment ce activitatea creierului este cea care suferă modificări.

O nouă concepție despre relația între boala psihică moștenită și cea dobândită

În puținele cazuri în care a fost posibilă examinarea riguroasă a modificărilor persistente la nivelul funcțiilor mentale, s-a constatat că aceste funcții implică modificări de exprimare a genelor. Ca atare, în studierea modificărilor specifice aflate la baza stărilor mentale persistente, normale și tulburate deopotrivă, ar trebui să căutăm și exprimarea modificată a genelor. Așa cum am văzut, există acum dovezi substanțiale cum că susceptibilitatea la boli psihotice majore (schizofrenie și tulburări maniaco-depresive) este ereditară. Aceste boli reflectă în parte modificări la nivelul funcției de matriță a genei — la nivelul secvenței de nucleotide a mai multor gene diferite — ceea ce conduce la un ARN mesager anormal și la proteine anormale. Ca urmare, este tentant să credem că, în măsura în care bolile psihiatrice precum sindromul de stres posttraumatic sunt dobândite prin experiență, este probabil ca ele să presupună modificări la nivelul funcției de transcriere a genei — la nivelul reglării exprimării genei. Chiar și așa, unii indivizi ar putea să fie mult mai predispuși la acest sindrom din cauza *combinației* de gene pe care au moștenit-o.

Dezvoltarea, stresul și experiența socială sunt factori ce pot să schimbe exprimarea genelor, modificând legarea regulatorilor de transcriere unul de altul și de regiunile reglatoare ale genelor. Este probabil ca măcar unele boli nevrotice (sau unele componente ale acestora) să rezulte din defecte reversibile ale reglării genetice, care s-ar putea datora legării modificate a anumitor proteine de anumite regiuni din amonte ce controlează exprimarea anumitor gene (Figura 2-2).

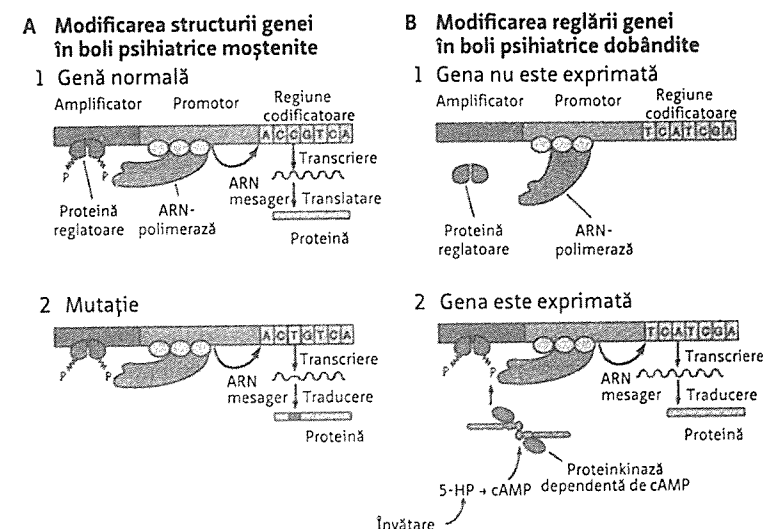


Figura 2-2. Există o componentă genetică atât în bolile psihiatrice moștenite, cât și în cele dobândite.

Bolile genetice și cele dobândite deopotrivă au o componentă genetică. Cele genetice (ex.: schizofrenia) sunt expresii ale genelor modificate, pe când bolile dobândite sub formă de comportament învățat (nevrozele) presupun modularea exprimării genelor de către stimuli din mediu, ducând la transcrierea unei gene anterior inactive. Gena este ilustrată ca având două segmente. O regiune codificatoare este transcrisă în ARN mesager de către ARN-polimerază. ARN-ul mesager este tradus la rândul lui într-o proteină specifică. Segmentul reglator este alcătuit dintr-o regiune amplificatoare și o regiune promotoare. În acest exemplu, ARN-polimeraza poate să transcrie gena atunci când proteina reglatoare se leagă de regiunea amplificatoare. Ca să se producă activarea genei, trebuie mai întâi ca proteina reglatoare să fie fosforilată.

A(1): În condiții normale, proteina reglatoare fosforilată se leagă de regiunea amplificatoare, activând astfel transcrierea genei, ceea ce duce la producerea proteinei (F = fosfor, A = adenină, C = citozină, G = guanină, T = timină). A(2): O formă mutantă a regiunii codificatoare a genei structurale, în care o bază C a fost înlocuită de o bază T, duce la transcrierea unui ARN mesager modificat. Acest lucru, la rândul lui, duce la producerea unei proteine anormale și dă naștere la starea de boală. Această modificare a structurii genei se consolidează la nivelul liniei germinale și devine ereditară.

B(1): Dacă proteina reglatoare a unei gene normale nu este fosforilată, ea nu se poate lega de segmentul amplificator și, ca urmare, transcrierea genei nu poate fi inițiată. B(2): În acest caz, o anumită experiență duce la activarea serotoninei (5-HT) și a AMP-ului ciclic, ceea ce activează proteinkinaza dependentă de cAMP. Unitatea catalitică fosforilează proteina reglatoare, care poate apoi să se lege de segmentul amplificator și astfel să inițieze transcrierea genei. Pe această cale, o experiență anormală de învățare ar putea duce la exprimarea unei proteine ce dă naștere la simptomele unei boli nevrotice.

Sursă: Adaptat după Kandel, 1995.

Mentținerea modificărilor aduse de învățare în exprimarea genelor prin modificări structurale la nivelul circuitelor neuronale cerebrale

Pe ce cale duce exprimarea modificată a genelor la modificări stabile ale unui proces psihic? Studiile pe animale privind modificările de exprimare a genelor determinate de învățare arată că o consecință majoră a respectivelor modificări de activare a genelor este creșterea conexiunilor sinaptice. Această creștere a fost descrisă mai întâi prin studii pe animale nevertebrate simple, precum melcul *Aplysia* (Bailey și Kandel, 1993). Animalele supuse învățării controlate, care a dat naștere memoriei de lungă durată, aveau de două ori mai multe terminații presinaptice decât animalele neinstruite. Unele forme de învățare, precum obișnuirea de lungă durată, au determinat schimbări opuse: au dus la o regresare și reducere a conexiunilor sinaptice. Aceste modificări morfologice par a fi o caracteristică a procesului mnezic de lungă durată. Ele nu survin în cazul memoriei de scurtă durată.

La mamifere, și mai ales la oameni, fiecare componentă funcțională a sistemului nervos este reprezentată de sute de mii de celule nervoase. În sisteme atât de complexe, o situație specifică de învățare va duce probabil la modificări la nivelul unui număr mare de celule nervoase, în măsura în care se modifică conexiunile dintre diferitele sisteme senzoriale și motorii implicate în învățare. Mai mult chiar, cercetările au arătat că survin într-adevăr astfel de schimbări ample. Dovezile cele mai detaliate au provenit din studiile asupra sistemului somatosenzorial.

Cortexul somatosenzorial principal conține patru hărți separate ale suprafeței corpului, în trei arii ale girusului postcentral (ariile Brodmann 1, 2, 3a și 3b). Aceste hărți corticale diferă de la individ la individ în maniere ce reflectă utilizarea lor. Mai mult decât atât, hărțile corticale ale sensibilității somatice nu sunt statice, ci dinamice, chiar și la animalele mature (Merzenich *et al.*, 1988). Distribuția acestor conexiuni funcționale poate să se extindă și să se restrângă, în funcție de utilizările sau activitățile particulare ale căilor senzoriale periferice. Cum fiecare dintre noi crește într-un mediu într-un câțiva diferit, este expus la combinații diferite de stimuli și își formează aptitudini motorii în maniere diferite, fiecare creier se modifică în moduri diferite. Această modificare distinctivă a arhitecturii cerebrale, împreună cu alcătuirea genetică unică formează baza biologică a individualității.

Două studii oferă dovezi în sprijinul acestei concepții (Merzenich *et al.*, 1988). Un studiu a arătat că hărțile somatosenzoriale variază considerabil la

animalele normale. Totuși, acest studiu nu a separat efectele experiențelor diferite de consecințele înzestrării genetice diferite. Alt studiu a fost desfășurat pentru a se vedea dacă activitatea este importantă în determinarea organizării topografice a cortexului somatosenzorial. Maimuțele adulte au fost încurajate să folosească cele trei degete mijlocii de la mână, în detrimentul celorlalte două, pentru a obține hrană. După mai multe mii de încercări, aria corticală dedicată celor trei degete s-a extins foarte mult, în detrimentul ariei dedicate în mod normal celorlalte degete (Figura 2-3). Așadar, exercițiul singur poate nu numai să întărească eficacitatea tiparelor conexiunilor existente, ci și să modifice conexiunile corticale pentru ajustarea la noi tipare de acțiune.

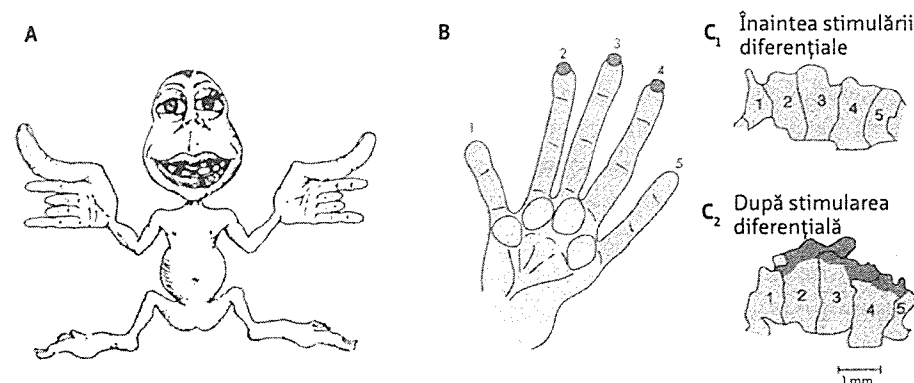


Figura 2-3. Reprezentarea corpului pe suprafața scoarței cerebrale este modificată de experiență.

A: Homunculul somatosenzorial al lui Penfield redesenat ca un corp întreg, înfățișând reprezentarea exagerată a anumitor porțiuni ale suprafeței pielii.

B: Antrenamentul extinde aferențațiile corticale existente. O maimuță a fost antrenată timp de o oră pe zi să execute o sarcină ce necesita folosirea repetată a vârfurilor degetelor arătător, mijlociu și ocazional inelar (în gri-închis).

C₁: Reprezentarea vârfurilor degetelor unei maimuțe adulte la nivelul ariei corticale Brodmann 3b cu trei luni înaintea antrenării. C₂: După o perioadă de stimulare repetată, porțiunea ariei 3b ce reprezintă vârfurile degetelor stimulate s-a lărgit substanțial (în gri-închis).

Sursă: (A) Adaptat după Blakemore, 1977. (B) Adaptat după Jenkins *et al.*, 1990.

Psihoterapia și farmacoterapia ar putea să determine modificări similare ale exprimării genelor și schimbări structurale analoge la nivelul creierului

După cum arată aceste argumente, este incitant să sugerăm că, în măsura în care psihoterapia reușește să determine schimbări de comportament substanțiale, o face producând modificări la nivelul exprimării genelor ce determină noi modificări structurale la nivelul creierului. Firește, același lucru ar trebui să fie valabil și pentru tratamentul psihofarmacologic. Tratamentul nevrozelor sau al tulburărilor de personalitate prin intervenție psihoterapeutică ar trebui de asemenea să determine, dacă este încununat de succes, modificări funcționale și structurale. Ne aflăm în fața posibilității interesante ca, pe măsură ce tehnicile de imagistică cerebrală se îmbunătățesc, aceste tehnici să fie utile nu doar pentru diagnosticarea diferitelor boli nevrotice, ci și pentru monitorizarea progresului psihoterapiei. Utilizarea combinată a intervențiilor farmacologice și psihoterapeutice ar putea avea un succes deosebit datorită posibilului efect interactiv și sinergic — nu doar adăugat — al celor două intervenții. Tratamentul psihofarmacologic ar putea ajuta la consolidarea schimbărilor biologice determinate de psihoterapie.

Un exemplu al acestei congruențe este vizibil în prezent în tulburarea obsesiv-compulsivă (TOC). Această boală psihiatrică răspândită și incapacitantă este caracterizată de idei recurente și obsesii nedorite, de acte și compulsii conștiente, ritualice, atribuite de regulă încercărilor de a face față anxietății generate de obsesii. Medicațiile care sunt inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS) și terapiile comportamentale specifice ce folosesc principiile decondiționării, implicând expunerea și prevenirea compulsiei, sunt eficiente în diminuarea simptomelor la numeroși pacienți cu TOC.

Numeroși investigatori au postulat existența unui rol al sistemului cerebral cortico-striato-talamic în medierea simptomelor TOC. TOC este asociată cu hiperactivitatea funcțională a capului nucleului caudat drept. După tratarea eficientă a TOC fie doar cu un ISRS (cum ar fi fluoxetina), fie doar cu modificare comportamentală (cu expunere și tehnici de prevenire a compulsiei), se produce o scădere substanțială a activității (măsurată sub forma ratei metabolismului glucozei) la nivelul capului nucleului caudat drept. Într-un studiu (J.M. Schwartz *et al.*, 1996), pacienții care au reacționat la terapia comportamentală au prezentat o reducere semnificativă a ratei metabolismului glucozei la nivelul nucleului caudat bilateral, comparativ cu cei care nu au reacționat la tratament.

Aceste argumente sugerează că, atunci când un terapeut îi vorbește pacientului și pacientul ascultă, terapeutul stabilește nu doar contact vizual și vocal, ci mai mult: acțiunea mașinării neuronale din creierul terapeutului are un efect indirect și, se speră, durabil asupra mașinării neuronale din creierul pacientului; și, foarte probabil, și invers. În măsura în care spusele noastre determină schimbări în psihicul pacientului, este probabil ca aceste intervenții psihoterapeutice să determine schimbări la nivelul creierului său. Din această perspectivă, abordarea biologică și cea sociopsihologică se contopesc.

Implicațiile unui nou cadru pentru practica psihiatriei

Cadrul biologic pe care l-am descris aici are importanță nu doar în plan conceptual, ci și în plan practic. Pentru a funcționa eficient în viitor, psihiatrii pe care îi formăm astăzi vor avea nevoie de mai mult decât o familiarizare în treacăt cu biologia creierului. Vor avea nevoie de cunoștințe de expert, poate diferite de cele ale unui neurolog bine instruit, însă pe deplin comparabile cu ale acestuia. De fapt, e probabil ca în deceniile ce ne așteaptă să vedem un nou nivel de cooperare între neurologie și psihiatrie. Este probabil ca această cooperare să aibă cel mai mare impact asupra pacienților în cazul cărora cele două abordări — cea neurologică și cea psihiatrică — se suprapun, cum ar fi cei tratați de autism, întârziere mentală și tulburările cognitive cauzate de bolile Alzheimer și Parkinson.

Se poate argumenta că un cadru intelectual înrădăcinat pe deplin în biologie și aliniat la neurologie este prematur pentru psihiatrie. De fapt, abia începem să înțelegem cele mai simple funcții psihice în termeni biologici; suntem departe de a avea o neurobiologie realistă a sindroamelor clinice și chiar mai departe de a avea o neurobiologie a psihoterapiei. Aceste argumente au o anumită validitate. Așadar, decizia psihiatriei gravitează în jurul întrebării: care va fi momentul optim al unei apropieri mai depline între psihiatrie și biologie? Când problema e încă prematură — când biologia bolii psihice continuă să se prezinte în fața noastră ca un mister adânc — sau când problema e deja postmatură — când boala psihică începe să fie înțeleasă? Dacă va intra cu toată forța în lupta intelectuală abia când problemele vor fi în mare măsură rezolvate, psihiatria se va priva de unul dintre rolurile sale principale, anume cel de lider în încercările de a înțelege mecanismele de bază ale proceselor psihice și ale bolilor acestora. Cum presupusul rol al psihiatriei academice este acela de a forma oameni care să ducă mai departe cunoașterea — oameni care pot nu

doar să beneficieze de pe urma descoperirilor actualei revoluții biologice, ci și să contribuie la ea —, psihiatria trebuie să-și ia mai în serios angajamentul de a-i instrui pe biologi. Trebuie să-și bage propriile vâsle în apă și să-și aducă propria contribuție. Dacă biologia proceselor psihice continuă să fie elucidată de alții, fără participarea activă a psihiatrilor, am putea foarte bine să întrebăm care este scopul educației psihiatrice.

În timp ce psihiatrii dezbat în ce măsură ar trebui să se cufunde în biologia moleculară modernă, cea mai mare parte a restului comunității științifice și-a clarificat deja această problemă. Majoritatea biologilor simt că ne aflăm în toiul unei revoluții științifice remarcabile, o revoluție ce transformă felul cum înțelegem procesele vieții — natura bolii și cea a terapiei medicale. Majoritatea biologilor cred că această revoluție va avea un impact profund asupra felului cum înțelegem psihicul. Această concepție este împărtășită de studenții care abia își încep formarea științifică. Mulți dintre cei mai buni studenți înscriși la studii postuniversitare de biologie și cei mai buni studenți înscriși la studii doctorale de medicină și psihologie sunt atrași de neuroștiințe și mai ales de biologia proceselor psihice tocmai din acest motiv. Dacă ne putem ghida după progresul ultimilor câțiva ani și după influxul continuu de oameni talentați, atunci ne putem aștepta să înregistrăm o dezvoltare majoră a înțelegerii proceselor psihice.

Ne confruntăm așadar cu un paradox interesant. În timp ce comunitatea științifică în ansamblul ei a devenit interesată de biologia proceselor psihice, interesul studenților la medicină față de o carieră psihiatrică se află în scădere. Astfel, din punctul de vedere al educației, psihiatria se află pe o pantă descendentă. Un motiv al pierderii interesului, dincolo de chestiunea economică a „îngrijirii dirijate”, constă în peisajul intelectual al psihiatriei actuale. Studenții la medicină își dau seama că, în măsura în care învățarea psihiatriei se bazează deseori în principal pe practicarea psihoterapiei, o componentă majoră a psihiatriei așa cum este ea predată acum nu necesită formarea medicală. După cum a subliniat atât de clar Freud, psihoterapia poate fi desfășurată în mod eficient și de specialiști din afara medicinei. Și atunci, de ce să faci facultatea de medicină?

Pe măsură ce accentul pus pe biologie începe să modifice natura psihiatriei, sunt șanse mari ca un număr tot mai mare de studenți la medicină talentați să fie atrași spre acest domeniu. În plus, el va face din psihiatrie o disciplină medicală mai sofisticată tehnologic și cu rigoare științifică mai mare. Orientarea biologică poate ajuta la revitalizarea predării și practicii psihiatriei, canalizând spre problematica bolii psihice înțelegerea critică a proceselor

cerebrale, familiaritatea cu procesele terapeutice și înțelegerea bolilor neurologice și psihiatrice deopotrivă — pe scurt, o capacitate de a cuprinde viața psihică și viața afectivă într-un cadru ce conține și factori determinanți biologici, nu doar sociali. Așadar, interesul reînnoit al psihiatriei față de biologie și neurologie nu este doar important din punct de vedere științific, ci totodată accentuează competența științifică ce ar trebui, după părerea mea, să stea la baza specialității clinice a psihiatriei în secolul al XXI-lea.

Biologia și posibilitatea unei renașteri a gândirii psihanalitice

Ar fi păcat și chiar tragic dacă bogăția de intuiții profunde oferite de psihanaliză s-ar pierde cu prilejul apropierei între psihiatrie și științele biologice. Beneficiind de o perspectivă istorică, putem vedea foarte ușor ce anume a împiedicat dezvoltarea intelectuală deplină a psihanalizei în secolul trecut. În primul rând, psihanalizei i-a lipsit orice urmă de fundament științific. Mai mult chiar, i-a lipsit o tradiție științifică, o tradiție a interogației bazată nu doar pe intuiții imaginative, ci și pe experimente creative critice, concepute să exploreze, să susțină sau, cum se întâmplă deseori, să infirme acele intuiții. Multe dintre revelațiile psihanalizei derivă din studii clinice asupra unor cazuri individuale. Descoperirile desprinse din cazuri individuale pot fi influente, după cum ne-a arătat studiul lui Paul Broca asupra pacientului Leborgne (Schiller, 1992). Analizarea acestui pacient este o piatră de hotar istorică; ea marchează începuturile neuropsihologiei. Studiarea acestui singur pacient a dus la descoperirea că limbajul expresiv este localizat în emisfera cerebrală stângă, mai concret, la nivelul cortexului frontal al acelei emisfere. Însă, așa cum ilustrează descoperirile lui Broca, descoperirile clinice, mai ales acelea bazate pe cazuri individuale, trebuie să fie confirmate prin metode independente și obiective. Broca a realizat acest lucru studiind creierul lui Leborgne la autopsie și descoperind ulterior alți opt pacienți cu leziuni similare și simptome similare. După părerea mea, lipsa unei culturi științifice este, mai mult decât orice altceva, factorul ce a dus la caracterul insular și la atitudinea antiteoretică ce au caracterizat psihanaliza în ultimii 50 de ani și au influențat formarea psihiatrilor în perioada celui de-al Doilea Război Mondial, perioada în care psihanaliza era modul de gândire dominant din psihiatria americană.

Însă nu e neapărată nevoie ca păcatele taților (și mamelor) să fie transmise generațiilor ulterioare. Alte discipline și-au revenit după perioade similare de

declin. Psihologia americană, de exemplu, a trecut printr-o perioadă de insularitate și miopie în anii 1950 și 1960, deși era o disciplină riguroasă și experimentală. Sub conducerea lui Hull, Spence și Skinner, școala comportamentalistă adoptată de ei s-a concentrat numai asupra aspectelor reflexive și observabile ale comportamentului și le-a abordat ca și cum ele ar reprezenta tot ce înseamnă viață psihică.

Odată cu începerea folosirii computerelor pentru a modela și testa idei despre psihicul uman și cu apariția unor modalități mai riguroase de a examina procesele psihice umane, psihologia s-a reafirmat în anii 1970 sub forma sa modernă, de psihologie cognitivă care a explorat limbajul, percepția, memoria, motivația și deprinderile în moduri ce s-au dovedit a fi stimulatoare, revelatoare și riguroase. Psihologia modernă continuă să evolueze. Fuzionarea recentă a psihologiei cognitive cu neuroștiințele — disciplina pe care o numim acum „neuroștiințe cognitive” — se dovedește a fi unul dintre cele mai incitante domenii ale biologiei. Care este aspirația psihanalizei, dacă nu cea de a fi cea mai cognitivă dintre neuroștiințe? Dacă e ca psihanaliza să aibă un viitor, acest viitor se situează în contextul unei psihologii empirice ajutate de tehnici imagistice, de metode neuro-anatomice și de genetica umană. Incorporate în științele cogniției umane, ideile psihanalizei pot fi testate și tot aici pot avea impactul cel mai mare.

Voi da în continuare un singur exemplu din domeniul meu, neuroștiința cognitivă a memoriei. Una dintre marile revelații aduse de neuroștiințele cognitive moderne în studierea memoriei este aceea că memoria nu e o funcție psihică unitară, ci are cel puțin două forme, numite explicită și implicită: memoria a *ce* sunt lucrurile și memoria a *cum* să facem un lucru. *Memoria explicită* înregistrează informații *conștiente* despre evenimente autobiografice și cunoștințe factice. E memoria oamenilor, a locurilor, a datelor concrete și a obiectelor și exprimarea ei necesită implicarea hipocampusului și a lobului temporal median. *Memoria implicită* funcționează plecând de la o memorie *inconștientă* a strategiilor motorii și perceptive. Ea se bazează pe sisteme senzoriale și motorii specifice, precum și pe cerebel și ganglionii bazali.

Pacienții cu leziuni la nivelul lobului temporal median — sau al hipocampusului, aflat în adâncul acestui lob — nu pot dobândi noi amintiri explicite legate de oameni, locuri și obiecte. Sunt, însă, pe deplin capabili să-și formeze deprinderi motorii și, de asemenea, să-și îmbunătățească performanța în unele sarcini perceptive. Memoria implicită nu se limitează la sarcini simple. Ea include și o formă sofisticată de memorie numită *amorsaj* (*priming*), în care recunoașterea cuvintelor sau a obiectelor este facilitată de expunerea anterioară la cuvinte

sau la semnale vizuale. Astfel, un subiect poate să-și amintească obiectul corelat cu un semnal mai bine decât alte obiecte, pentru care nu s-au oferit semnale. În mod similar, când i se arată primele câteva litere ale unor cuvinte studiate anterior, un subiect cu leziuni la nivelul lobului temporal răspunde adesea alegând corect cuvântul prezentat anterior, chiar dacă nu-și amintește să-l mai fi văzut vreodată!

Sarcinile pe care le pot învăța pacienții lipsiți de memorie explicită au în comun faptul că nu necesită o atenție conștientă. Pacientul nu trebuie să-și amintească în mod deliberat nimic. Astfel, când i se dă de rezolvat un puzzle mecanic complex, pacientul ar putea să-l învețe la fel de rapid ca o persoană normală, dar dacă este întrebat, nu-și va aminti că a mai văzut puzzle-ul sau că a lucrat cu el. Când este întrebat de ce performanța sa la o sarcină e mult mai bună după câteva zile de exersare decât în prima zi, pacientul ar putea să răspundă: „Ce tot spui acolo? N-am mai îndeplinit sarcina asta niciodată!”

Ce descoperire monumentală! Aici avem pentru prima oară baza neuronală a unui set de procese psihice inconștiente. Și totuși, acest inconștient nu seamănă deloc cu inconștientul lui Freud. Nu are legătură cu dorințe pulsionale sau cu conflicte sexuale și informația nu intră niciodată în câmpul conștiinței. Aceste seturi de descoperiri oferă o primă provocare pentru o viitoare neuroștiință de orientare psihanalitică. Unde este celălalt inconștient, dacă există? Care sunt proprietățile sale neurobiologice? Ce transformări suportă dorințele inconștiente pentru a putea pătrunde în câmpul conștiinței, ca urmare a terapiei psihanalitice?

Există și alte provocări, firește, iar în cel mai rău caz, psihanaliza fundamentată biologic ar redefini utilitatea psihanalizei ca abordare eficientă a anumitor tulburări. În cel mai bun caz, psihanaliza ar putea să se ridice la înălțimea promisiunilor sale inițiale și să ne ajute să revoluționăm concepția despre minte și creier.

Bibliografie

- Alexander, F.: *Medicina psihosomatică*, București, Trei, 2008
 Bailey, C.H., Kandel, E.R.: Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol* 55: 397–426, 1993
 Blakemore, C.: *Mechanisms of the Mind*. Cambridge, Anglia, Cambridge University Press, 1977
 Bleuler, E.: *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias* (1911). Traducere de Zinkin J. New York, International Universities Press, 1950

- 88 Day, M., Semrad, E.V.: Schizophrenic reactions, în *The Harvard Guide to Modern Psychiatry*. Coord. Nicholi A.M. Jr. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1978, pp. 199–241
- Freud S: *Proiect de psihologie*, (Opere, vol. 17), București, Trei, 2007
- Fromm-Reichmann, F.: Notes on the development of treatment of schizophrenia by psychoanalytic therapy. *Psychiatry* 11: 263–273, 1948
- Fromm-Reichmann, F.: *Psychoanalysis and Psychotherapy: Selected Papers of Frieda Fromm-Reichmann*. Coord. Bullard, D.M., Weigert, E.V. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1959
- Gottesman II: *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness*. New York, W.H. Freeman, 1991
- Heston, L.L.: The genetics of schizophrenic and schizoid disease. *Science* 167: 249–256, 1970
- Jenkins, W.M., Merzenich, M.M., Ochs, M.T., et al.: Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 63: 82–104, 1990
- Jones, E.G.: Cortical development and neuropathology in schizophrenia, în *Development of the Cerebral Cortex: Ciba Foundation Symposium* 193. Chichester, Anglia, Wiley, 1995, pp. 277–295
- Jung, C.G.: *Despre psihologia Dementiei praecox* (1906), în *Opere complete*, vol. 3, București, Trei, 2005
- Kahana, R.J.: Psychotherapy: models of the essential skill, în *The Teaching of Dynamic Psychiatry: A Reappraisal of the Goals and Techniques in the Teaching of Psychoanalytic Psychiatry*. Coord. Bibring, G.L. Madison, CT, International Universities Press, 1968, pp. 87–103
- Kallmann, F.J.: *The Genetics of Schizophrenia*. New York, Augustin, 1938
- Kandel, E.R.: Cellular mechanisms of learning and memory, în *Essentials of Neural Science and Behavior*. Coord. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, pp. 667–694
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (coord.): *Principles of Neural Science*, ediția a treia. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1991
- Kety, S.S.: Biochemical theories of schizophrenia, I și II. *Science* 129: 1528–1532, 1590–1596, 1959
- Lashley, K.S.: *Brain Mechanisms and Intelligence: A Quantitative Study of Injuries to the Brain*. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1929
- Merzenich, M.M., Recanzone, E.G., Jenkins, W.M., et al.: Cortical representational plasticity, în *Neurobiology of Neocortex*. Coord. Rakic, P., Singer, W.. New York, Wiley, 1988, pp. 41–67
- Pauling, L., Itano, H.A., Singer, S.J., et al.: Sickle cell anemia: a molecular disease. *Science* 110: 543–548, 1949
- Rosen, J.N.: *The Concept of Early Maternal Environment in Direct Psychoanalysis*. Doylestown, PA, Doylestown Foundation, 1963
- Rosenfeld, H.A.: *Psychotic States: A Psychoanalytic Approach*. New York, International Universities Press, 1965
- Rosenthal, D., Wender, P.H., Kety, S.S., et al.: The adopted-away offspring of schizophrenics. *Am J Psychiatry* 128: 307–311, 1971
- Schiller, F.: *Paul Broca*. Oxford, Anglia, Oxford University Press, 1992
- Schwartz, J.H., Kandel, E.R.: Modulation of synaptic transmission: second-messenger systems, în *Essentials of Neural Science and Behavior*. Coord. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. East Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995, pp. 243–267
- Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Baxter, L.R., et al.: Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 53: 109–113, 1996
- Seltzer, B., Frazier, S.H.: Organic mental disorders, în *The Harvard Guide to Modern Psychiatry*. Coord. Nicholi, A.M. Jr. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1978, pp. 297–318
- Sheehan, D.V., Hackett, T.P.: Psychosomatic disorders, în *The Harvard Guide to Modern Psychiatry*. Coord. Nicholi, A.M. Jr. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1978, pp. 319–353
- Skinner, B.F.: *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1938
- 89

„Biologia și viitorul psihanalizei”

Arnold M. Cooper, M.D.

Astăzi, mai mult decât oricând în istoria sa de 100 de ani, psihanaliza se află într-o stare de agitație, nesiguranță și controversă teoretică și clinică. Prin termenul *pluralism teoretic*, psihanalistii au acceptat că există numeroase concepții concurente cu privire la natura vieții psihice, la originea psihopatologiei, la poziția centrală a conflictului intrapsihic, la originile rezistenței la schimbare și la relația între prezent și trecut. Există, de asemenea, o controversă aprigă în jurul ideii dacă psihanaliza ar trebui să aspire la adoptarea vreunui tip de metodologie științifică sau ar trebui să se limiteze la statutul de disciplină hermeneutică. În acest context, încercările de a judeca superioritatea unui punct de vedere sau a altuia prin descrierea detaliată a interacțiunilor între analist și pacient au eșuat. Fiecare dintre școlile de gândire psihanalitică — de exemplu, cea kleiniană, cea a psihologiei Eului, cea relațională și cea a psihologiei sinelui — își prezintă fără nicio dificultate punctul de vedere ca fiind baza explicativă superioară a observației clinice. Din punct de vedere hermeneutic, psihanaliza nu poate să înainteze și nu va înainta prea mult dincolo de descoperirile inițiale ale lui Freud, cu dezvoltările și îmbogățirile pe care le-au adus ulterior alți psihanalisti. Prin contrast, Eric Kandel cheamă psihanaliza să găsească modalități de a se revigora, de a deveni sursă de idei noi și de a îmbogăți neuroștiințele integrându-se în comunitatea științifică, păstrându-și și lărgindu-și totodată cunoștințele și priceperea în domeniul cartografierii vieții psihice conștiente și inconștiente a ființelor umane.

Psihanaliza ar putea să aibă un destin tipic pentru multe științe: o perioadă inițială de descoperire și inovație, urmată de declinul la un nivel de referință al activității științifice. Dacă așa stau lucrurile, psihanaliza poate beneficia cu siguranță de pe urma unui parteneriat cu neuroștiințele, care abia și-au început traiectoria ascendentă. Kandel a oferit un curs succint de neurobiologie pentru

psihanaliști în acest articol remarcabil, plin cu sugestii pentru viitoare cercetări hibride. El descrie cu însuflețire progresele neuroștiințelor ce converg cu interesele psihanalitice. Harta psihanalitică a psihicului — cea mai completă și mai interesantă hartă disponibilă — ajută la stabilirea unui plan de lucru al neurobiologiei. În definitiv, cel mai interesant aspect al creierului este modul în care generează viață psihică. În ce constă biologia subiectivismului, a conștiinței, a individualității și a conflictului? Kandel indică începuturi promițătoare în aceste direcții. Totodată, progresele neurobiologiei au început să pună în evidență aspecte a ceea ce trebuie să realizeze în plan biologic terapia psihanalitică pentru ca efectele sale să fie semnificative. Așa cum s-a demonstrat, „terapia prin vorbire” se reflectă în modificări cerebrale, la fel ca vindecările pe cale farmacologică. Neuroștiințele au pornit într-o uimitoare călătorie a descoperirii, iar psihanaliza are prilejul și obligația de a participa și de a-și aduce contribuția.

Nu poate exista îndoială că un nou secol de neuroștiințe va duce la progrese care par astăzi de neînchipuit, inclusiv la înțelegerea mai complexă și mai nuanțată a unor trăsături umane ca receptivitatea afectivă, procesarea psihică inconștientă, dușmănia cronică, comportamentele de autovătămare, autocompătimirea, evitarea stăruitoare a relațiilor de iubire gratificatoare și rezistența la schimbare. Unii se tem că acesta e drumul spre o lume orwelliană în care o pastilă ne va face pe toți să ne simțim bine și că va diminua individualitatea și dorința de cunoaștere. Psihanaliza poate juca un rol important asigurându-se că neuroștiințele nu apucă pe această cale, ci se alătură strădaniilor psihanalizei de a lărgi conștiința de sine și paleta alegerilor. Kandel oferă numeroase exemple de motive pentru care analiștii ar trebui să se intereseze și să se folosească de descoperirile mai noi ale neuroștiințelor. Deși în momentul de față cele două demersuri sunt paralele în multe privințe, putem fi siguri că progresele continue ale neuroștiințelor vor arăta, foarte probabil, că anumite idei psihanalitice sunt eronate (cum este deja cazul amneziei infantile, atribuită pe vremuri refulării și cunoscută acum ca rezultat al lipsei la copilul mic a căilor neuronale necesare memorizării), pe când alte idei sunt mai bine înțelese; de exemplu, înțelegerea memoriei implicite și a extraordinarei sale fixități și ubicuități pune într-o nouă lumină conceptele de compulsie la repetiție și rezistență. Ar putea fi necesare modificări la nivelul filosofiei minții de ambele părți ale faliei actuale: acceptarea unității psihic-creier drept entitate singulară ce poate fi investigată din diferite perspective, respingerea unui model computațional în favoarea complexității nonliniare și recunoașterea deplină a puterii pe care

o au și mediul, și modificările la nivel molecular de a influența comportamentele sociale complexe.

Demersul psihanalitic a avut foarte mult de suferit de pe urma izolării sale față de mediul academic. Din câte știu, niciun institut psihanalitic nu dă prioritate cercetării științifice empirice așa cum se obișnuiește în facultățile de medicină. Puține institute psihanalitice sunt chiar în măsură să strângă laolaltă resursele necesare pentru a le oferi studenților lor experiență în domeniul cercetării. Asociația Internațională de Psihanaliză face de o vreme eforturi majore, încununate de succes, de a recruta și forma cercetători, astfel că acum există un înfloritor demers de cercetare psihanalitică empirică în sectoare cum ar fi, între multe altele, dezvoltarea mentalizării, efectele acordajului timpuriu între mamă și sugar, consecințele diferitelor tipare de atașament, studii asupra rezultatelor psihoterapiilor dinamice de scurtă durată. Totuși, acesta e un început modest și nu atinge problema institutelor deseori mulțumite de competența lor clinică, deși nevalidată de teste științifice. O sarcină potrivită pentru formatorii psihanaliști este aceea de a realiza ceea ce este atât de dificil pentru educația medicală: să inculce reducționismul necesar al gândirii științifice și, totodată, să păstreze umanismul necesar pentru înțelegerea empatică a experienței altuia.

Din toate aceste motive, concepțiile lui Kandel au trezit atât susținere înfocată, cât și opoziție pătimașă în rândul psihanaliștilor. Aștept cu bucurie o epocă a cooperării mai bune între psihanaliză și neuroștiințe și-mi pot imagina posibilitatea ca interpretarea să fie însoțită de tehnici imagistice care vor demonstra diferențele între o cale interpretativă și alta. Aștept ca progresul psihanalizei să poată fi verificat prin modificările la nivel cerebral, și atunci vom ști mai bine ce trebuie să se schimbe dacă patologia este abordată cu succes. Acest sistem ar semăna cu folosirea de către interniști a rezultatelor la analizele de laborator pentru a verifica progresul unui tratament. Apariția agenților farmaceutici pentru depresie, anxietate, ticuri și simptome obsesionale, ca să menționez doar câteva sindroame, a fost privită la început de mulți psihanaliști ca o intruziune și o obstrucție în calea desfășurării travaliului analitic. Timpul a arătat că acești agenți fac deseori posibilă analiza pentru pacienți la care dominanța simptomelor copleșește capacitatea de explorare prin asociere liberă a vieții lor afective. Atenuarea unei copleșitoare anxietăți, depresii sau obsesii deschide posibilitățile de a căuta o mai bună înțelegere sau o reconstruire a identității personale, a istoriei personale și a procesului personal de luare a deciziilor. Problema psihanaliștilor constă în modul de a absorbi descoperirile neuroștiințelor, a căror precizie vizează porțiuni foarte

limitate ale funcționării psihice a omului, în teoriile psihanalitice, care se ocupă de arii mult mai ample și mai vagi ale psihicului.

Psihanaliștii sunt, sau ar trebui să-i fie, recunoscători lui Kandel pentru invitația sa de a ne alătura cu cunoștințele noastre despre psihic specialiștilor în neuroștiințe, în călătoria lor uluitoare prin universul creierului. Eric Kandel le-a lansat psihanaliștilor o provocare la care aceștia trebuie să răspundă.

Biologia și viitorul psihanalizei

Un nou cadru intelectual pentru psihiatrie — o revizuire¹

Eric R. Kandel, M.D.

„Trebuie să ne amintim [...] că toate interimalele noastre psihologice trebuie așezate odată pe solul purtătorului organic.”

Sigmund Freud, *Pentru a introduce narcisismul* (S. Freud, 1914/2000)

„Probabil că minusurile descrierii noastre ar dispărea dacă am putea înlocui termenii psihologiei prin termeni din domeniul fiziologiei sau al chimiei [...] de la care așteptăm explicațiile cele mai surprinzătoare; deocamdată nu putem ghici răspunsurile pe care le va da, după câteva decenii, întrebărilor puse de noi acum. Ele vor fi, poate, de natură să năruiască întreaga noastră construcție artificială de ipoteze ca pe un castel din cărți de joc.”

Sigmund Freud, *Dincolo de principiul plăcerii* (S. Freud, 1920/2000)

American Journal of Psychiatry a primit mai multe scrisori ca reacție la articolul meu anterior, „Un cadru...” (Kandel, 1998). Unele dintre ele sunt retipărite în altă parte în acest număr și am răspuns la ele pe scurt acolo. Totuși, o chestiune abordată de unele scrisori merită un răspuns detaliat: este sau nu biologia cât de cât *relevantă* pentru psihanaliză? După mine, această chestiune este esențială pentru viitorul psihanalizei, astfel că nu poate fi abordată printr-un comentariu scurt. Ca urmare, am scris articolul de față într-o încercare de a descrie importanța biologiei pentru viitorul psihanalizei.

¹ Acest articol a fost publicat inițial în *American Journal of Psychiatry*, volumul 156, numărul 4, 1999, pp. 505–524.

În prima jumătate a secolului XX, psihanaliza ne-a revoluționat modul de a înțelege viața psihică. Ea a oferit un set remarcabil de intuiții despre procesele psihice inconștiente, determinismul psihic, sexualitatea infantilă și, poate cel mai important, despre caracterul irațional al motivației umane. În contrast cu aceste evoluții, realizările psihanalizei în a doua jumătate a acestui secol au fost mai puțin impresionante. Deși gândirea psihanalitică a continuat să progreseze, au existat relativ puține descoperiri noi la fel de strălucite, cu posibila excepție a anumitor progrese în domeniul dezvoltării copilului (pentru o trecere în revistă a progreselor recente, vezi Isenstadt, 1998; Levin, 1998; Shapiro și Emde, 1995; Shevrin, 1998). Cel mai important și cel mai dezamăgitor, psihanaliza nu a evoluat științific. Mai concret, nu a elaborat metode obiective de testare a ideilor incitante pe care le formulase înainte. Ca urmare, psihanaliza intră în secolul al XXI-lea cu o influență în declin.

Acest declin este regretabil, deoarece psihanaliza continuă să reprezinte cea mai coerentă și mai satisfăcătoare intelectual concepție despre psihic. Ca să-și redobândească puterea teoretică și influența, psihanaliza va avea nevoie de mai mult decât stimulul reprezentat de critici ei ostili. Va trebui să fie angajată în mod constructiv de către cei cărora îi pasă de ea și care țin la o teorie complexă și realistă a motivației umane. În acest articol vreau să propun o cale pe care psihanaliza se poate revigora: creându-și o relație mai strânsă cu biologia în general și cu neuroștiințele cognitive în particular.

O relație mai strânsă între psihanaliză și neuroștiințele cognitive ar atinge două obiective ale psihanalizei, unul conceptual, iar celălalt, experimental. Din punct de vedere conceptual, neuroștiințele cognitive ar putea oferi un nou fundament pentru dezvoltarea viitoare a psihanalizei, fundament mai satisfăcător, poate, decât metapsihologia. David Olds a numit această posibilă contribuție a biologiei „rescrierea metapsihologiei pe baze științifice”. Din punct de vedere experimental, descoperirile din biologie ar putea sluji drept stimul pentru cercetare, pentru testarea de idei concrete despre funcționarea psihică.

Alții au argumentat că psihanaliza ar trebui să se mulțumească cu obiective mai modeste; de exemplu, cu o interacțiune mai strânsă cu psihologia cognitivă, disciplină înrudită mai îndeaproape cu psihanaliza și cu relevanță mai directă în practica clinică. Nu am nimic împotriva acestui argument. Am, totuși, impresia că lucrul cel mai incitant din psihologia cognitivă de azi și care va fi și mai incitant în viitor este fuzionarea psihologiei cognitive și a neuroștiințelor într-o singură disciplină unitară, pe care o numim acum neuroștiință cognitivă (pentru un exemplu al acestei fuzionări, vezi Milner *et al.*, 1998). Nădăjduiesc că, alăturându-se neuroștiinței cognitive în elaborarea unei perspective noi și

profund convingătoare asupra psihicului și a tulburărilor sale, psihanaliza își va regăsi energia intelectuală.

Interacțiunile științifice semnificative între psihanaliză și neuroștiința cognitivă, de tipul celor pe care le voi descrie aici, vor necesita noi direcții ale psihanalizei și noi structuri instituționale pentru urmărirea lor. Ca urmare, în acest articol urmăresc să descriu punctele de intersecție ale psihanalizei și biologiei și să arăt cum ar putea fi investigate în mod roditor aceste intersecții.

Metoda psihanalitică și concepția psihanalitică despre minte

Înainte de a descrie punctele de congruență între psihanaliză și biologie, este util să trec în revistă unii dintre factorii care au dus la criza actuală a psihanalizei, criză ce a rezultat în bună măsură din limitarea metodologiei. În această privință sunt relevante trei chestiuni.

În primul rând, la începutul secolului XX, psihanaliza a introdus o nouă metodă de investigație psihologică, bazată pe asocierea liberă și interpretare. Freud ne-a învățat să ascultăm pacienții cu atenție și în moduri noi, pe care nu le mai folosisese nimeni. De asemenea, Freud a conturat o schemă provizorie de interpretare, pentru a înțelege ceea ce, altfel, păreau a fi asocieri incoerente, fără legătură între ele. Această abordare era atât de nouă și de eficace, încât vreme de mulți ani, nu doar Freud, ci și alți psihanalisti inteligenți și creativi au putut argumenta că interacțiunile psihoterapeutice între pacient și analist oferă cel mai bun context al investigației științifice. De fapt, în anii începuturilor, psihanalistii au putut să aducă și chiar au adus numeroase contribuții utile și originale la înțelegerea psihicului pur și simplu ascultându-și pacienții sau testând idei din situația analitică în studii de observație, metodă ce s-a dovedit deosebit de utilă în studierea dezvoltării copilului. Această abordare ar putea fi utilă clinic și acum, fiindcă, așa cum a subliniat Anton Kris, acum ascultăm altfel. Chiar și așa, este limpede că, în calitate de instrument de cercetare, această metodă și-a epuizat în bună măsură capacitatea investigativă inițială. La o sută de ani după introducerea ei, există prea puține lucruri noi, în materie de teorie, ce pot fi aflate prin simpla ascultare atentă a fiecărui pacient. Trebuie să admitem în sfârșit că, în acest punct al studierii moderne a psihicului, observația clinică a pacienților individuali, într-un context precum situația psihanalitică, atât de susceptibilă la subiectivismul observatorului, nu constituie un fundament suficient al științei minții.

Această concepție este împărtășită chiar și de membri cu vechime ai comunității psihanalitice. Astfel, Kurt Eissler (1969) scria: „Scăderea avântului cercetării din psihanaliză nu se datorează unor factori subiectivi ce țin de analiști, ci unor date istorice cu însemnătate mai cuprinzătoare: cadrul psihanalitic a fost deja explicat în tot ceea ce conține. Este epuizat în ce privește posibilitățile de cercetare sau cel puțin în ce privește posibilitatea desprinderii unor noi paradigme”.

În al doilea rând, așa cum arată aceste argumente, deși, istoric vorbind, psihanaliza a avut obiective științifice, a folosit rareori metode științifice; a omis, de-a lungul anilor, să-și supună ipotezele la experimentare testabilă. Mai mult chiar, psihanaliza a fost în mod tradițional mult mai pricepută la generarea de idei decât la testarea lor. Ca urmare a acestui defect, n-a putut progresa așa cum au făcut-o alte sectoare ale psihologiei și medicinei.

Grija științei comportamentale moderne de a controla subiectivismul experimentatorului prin intermediul experimentelor în „dublu orb” i-a preocupat prea puțin pe psihanaliști (pentru excepții importante vezi Dahl, 1974; Luborsky și Luborsky, 1995; Teller și Dahl, 1995). Cu rare excepții, datele adunate în ședințele psihanalitice au caracter privat: comentariile, asocierile, tăcerile, posturile, mișcările și celelalte comportamente ale pacientului sunt confidențiale. De fapt, caracterul privat al comunicării este esențial pentru încrederea fundamentală căreia îi dă naștere situația psihanalitică. Iată, însă, dificultatea: în aproape toate cazurile avem doar relatările subiective ale analistului cu privire la ceea ce crede el că s-a întâmplat. Așa cum a argumentat multă vreme psihanalistul cercetător Hartvig Dahl (1974), mărturiile indirecte de felul acesta sunt acceptate ca date utilizabile în prea puține contexte științifice. Totuși, psihanaliștii își fac rareori griji că descrierea făcută de ei celor petrecute în ședința de terapie este obligatoriu subiectivă și părtinitoare.

Ca urmare, ceea ce scria Boring (1950) cu aproape jumătate de secol în urmă rămâne valabil și azi: „Putem spune, fără a disprețui câtuși de puțin ceea ce s-a înfăptuit, că psihanaliza a fost preștiințifică. I-au lipsit experimentele, întrucât nu a elaborat nicio tehnică de control. În rafinamentul descrierii fără control este imposibil de diferențiat interpretarea de faptul concret”.

Așadar, pe viitor, institutele psihanalitice ar trebui să facă tot posibilul pentru ca măcar o parte din toate analizele sub supervizare să fie accesibile pentru acest tip de cercetare. Este un lucru important nu doar pentru relația psihanalitică, ci și pentru alte arii de investigație. Revelațiile intuitive (*insight*) produse în ședințele de terapie au inspirat în mod important alte maniere de investigare, în afara cadrului psihanalitic. Un exemplu de succes îl reprezintă

observarea directă a copiilor și analiza experimentală a atașamentului și a interacțiunilor dintre părinte și copil. Întemeierea analizelor experimentale viitoare pe *insight*-uri apărute în situația psihanalitică face și mai importantă optimizarea gradului de fiabilitate științifică a acestor situații.

În al treilea rând, spre deosebire de alte sectoare ale medicinei academice, psihanaliza are o problemă gravă la nivel de instituții. Institutele psihanalitice autonome care s-au menținut și au proliferat în ultimul secol și-au elaborat propriile maniere unice de a aborda cercetarea și formarea, maniere ce au ajuns să fie izolate de alte forme de cercetare. Cu câteva excepții notabile, institutele psihanalitice nu le-au oferit studenților și cadrelor didactice mediul academic corespunzător pentru studiul științific și pentru cercetarea empirică.

Spre a supraviețui ca forță intelectuală în medicină și în neuroștiința cognitivă, ba mai mult, în societate în ansamblu, psihanaliza va trebui să adopte noi resurse intelectuale, noi metodologii și noi reglementări instituționale pentru desfășurarea cercetărilor. O serie de discipline medicale s-au dezvoltat încorporând metodologiile și conceptele altor discipline. Psihanaliza a omis în general să facă acest lucru. Fiindcă nu a admis deocamdată că este ramură a biologiei, psihanaliza n-a încorporat în concepția sa despre psihic recolta bogată a ultimilor 50 de ani de cunoștințe despre biologia creierului și despre controlul exercitat de el asupra comportamentului. Acest lucru ridică, desigur, întrebarea: de ce n-a fost psihanaliza mai primitoare cu biologia?

Generația actuală de psihanaliști a adus argumente pro și contra unei biologii a minții

În 1894, Freud argumenta că biologia n-a avansat suficient de mult pentru a fi utilă psihanalizei. El era de părere că alăturarea celor două ar fi prematură. Un secol mai târziu, o serie de psihanaliști au o concepție mult mai radicală. Biologia e irelevantă pentru psihanaliză, afirmă ei. Ca să dau un exemplu, Marshall Edelson scria în cartea sa *Hypothesis and Evidence in Psychoanalysis*:

Ar trebui să ne împotrivim încercărilor de a lega teoria psihanalitică de un fundament neurobiologic sau de a amesteca ipoteze despre psihic și ipoteze despre creier într-una și aceeași teorie, privind aceste tentative drept expresii ale confuziei logice.

Nu văd niciun motiv pentru a abandona poziția adoptată de Reiser, în ciuda credinței sale declarate în „unitatea funcțională” a psihicului și corpului, când discută despre relația între psihic și corp:



„Știința psihicului și știința corpului utilizează limbaje diferite, concepte diferite (cu niveluri diferite de abstractizare și complexitate) și seturi diferite de instrumente și tehnici. Studiarea simultană și paralelă, psihologică și fiziologică, a unui pacient într-o stare de anxietate intensă produce, în mod necesar, două seturi separate și distinctive de date descriptive, măsurători și formulări. Nu există nicio cale de a le unifica prin traducerea într-un limbaj comun sau prin raportarea la un cadru conceptual comun, după cum încă nu există nici concepte conciliatoare care să poată servi [...] drept matrițe intermediare, izomorfe cu ambele domenii. Așadar, în scopuri practice, ne ocupăm de minte și de corp ca de două sfere diferite; aproape toate datele noastre psihofiziologice și psihosomatice constau în esență în date de covarianță ce demonstrează coincidența evenimentelor ce survin în cele două sfere în intervale de timp concrete și cu o frecvență ce depășește aleatorul.” (Reiser, 1975, p. 479)

Cred că este cel puțin posibil ca oamenii de știință să conchidă în cele din urmă că ceea ce descrie Reiser nu reflectă pur și simplu situația metodologică actuală sau caracterul inadecvat al gândirii noastre, ci reprezintă o necesitate din punct de vedere logic sau conceptual, un fapt pe care nicio evoluție practică sau conceptuală nu-l va putea atenua vreodată. (Edelson, 1984)

În numeroasele mele interacțiuni cu Reiser n-am simțit niciodată că ar avea dificultăți în relaționarea creierului cu psihicul. Totuși, l-am citat pe Edelson pe larg deoarece concepția sa este reprezentativă pentru cea împărtășită de un număr surprinzător de mare de psihanaliști și chiar de Freud în unele dintre scrierile sale mai târzii. Această concepție, numită deseori concepția hermeutică a psihanalizei, spre deosebire de cea științifică, reflectă o poziție ce a împiedicat psihanaliza să-și continue dezvoltarea intelectuală (M.S. Roth, 1998; Shapiro, 1996).

Dacă ar vrea, psihanaliza ar putea foarte bine să se culce pe laurii hermeuticii sale. Ar putea continua să dezvolte contribuțiile remarcabile ale lui Freud și ale discipolilor acestuia, revelațiile asupra proceselor psihice și asupra motivațiilor inconștiente care ne fac să fim indivizii complecși și nuanțați psihologic care suntem (Bowlby, 1960; Erikson, 1963; A. Freud, 2002; S. Freud, 1933[1932]/2010; Hartmann, 1939/1958; Klein, 2008; Kohut, 1971; Spitz, 1945; Winnicott, 1954/2003). Mai mult chiar, în contextul acestor contribuții, puțini ar pune la îndoială statutul lui Freud de cel mai mare gânditor modern asupra motivației umane sau ar nega că secolul nostru a fost marcat pentru totdeauna de maniera profundă a lui Freud de a înțelege chestiunile psihologice care au ocupat de-a lungul istoriei mintea occidentalilor, de la Sofocle la Schnitzler.

Dar dacă psihanaliza se va culca pe laurii realizărilor sale din trecut, ea va rămâne, așa cum au argumentat Jonathan Lear (1998) și alții, o filosofie a minții,

iar literatura psihanalitică — de la Freud la Hartmann, Erikson și Winnicott — ar trebui citită ca text filosofic sau poetic modern, alături de Platon, Shakespeare, Kant, Schopenhauer, Nietzsche și Proust. Pe de altă parte, dacă aspiră — așa cum cred că aspiră majoritatea psihanaliștilor — să fie un factor evolutiv și activ care să contribuie la știința emergentă a minții, psihanaliza a cam rămas în urmă.

Ca urmare, sunt de acord cu opinia exprimată de Lear (1998): „Freud e mort. A murit în 1939, după o viață extraordinară de rodnică și de creatoare [...]. Este important să nu rămânem fixați la el, ca un simptom rigid, fie pentru a-l idolatriza, fie pentru a-l denigra”.

Biologia în slujba psihanalizei

În articolul de față mă concentrez asupra modurilor în care biologia ar putea să revigoreze explorarea psihanalitică a psihicului. Ar trebui să spun din capul locului că, deși dispunem de contururile generale a ceea ce ar putea deveni un fundament biologic semnificativ al psihanalizei, ne aflăm realmente la început. Încă nu dispunem de o înțelegere biologică satisfăcătoare din punct de vedere teoretic a niciunui dintre procesele psihice complexe. Totuși, biologia a înregistrat progrese remarcabile în ultimii 50 de ani și ritmul nu se reduce. Ajungând să-și concentreze în măsură mai mare eforturile asupra creierului și psihicului, cei mai mulți dintre biologi au căpătat convingerea că psihicul va fi pentru biologia secolului al XXI-lea ceea ce a fost gena pentru biologia secolului XX. Astfel, François Jacob (1998) scrie: „[...] secolul care se încheie a fost preocupat de acizi nucleici și proteine. Următorul se va concentra asupra memoriei și dorinței. Va fi capabil să răspundă la întrebările ridicate de ele?”

Argumentul meu principal este că biologia secolului următor se află, de fapt, pe o poziție propice pentru a răspunde la unele întrebări despre memorie și dorință și că aceste răspunsuri vor fi incomparabil mai bogate și mai semnificative dacă se ajunge la ele printr-un efort sinergic al biologiei și psihanalizei. La rândul lor, răspunsurile la aceste întrebări și însuși efortul de a le oferi, în strânsă cooperare cu biologia, vor furniza psihanalizei un fundament mai riguros din punct de vedere științific.

În secolul următor este probabil ca biologia să aducă contribuții profunde la înțelegerea proceselor mentale, descriind baza biologică a diferitelor procese psihice inconștiente, a determinismului psihic, a rolului proceselor psihice inconștiente în psihopatologie și a efectului terapeutic al psihanalizei. E ade-vărat, biologia nu va elucida imediat misterele adânci aflate în miezul lor.

Aceste chestiuni, împreună cu natura conștiinței, reprezintă cele mai dificile probleme cu care se confruntă biologia — și, de fapt, întreaga știință. Chiar și așa, începem să conturăm pe ce căi ar putea biologia măcar să clarifice anumite probleme psihanalitice centrale, cel puțin la periferia lor. În lucrarea de față descriu opt sectoare în care biologia poate să se alăture psihanalizei pentru a aduce contribuții importante: 1) natura proceselor psihice inconștiente; 2) natura cauzalității psihice; 3) cauzalitatea psihică și psihopatologia; 4) experiențele timpurii și predispoziția la boală psihică; 5) preconștientul, inconștientul și cortexul prefrontal; 6) orientarea sexuală; 7) psihoterapia și modificările structurale la nivelul creierului și 8) psihofarmacologia ca adjuvant al psihanalizei.

1. Procesele psihice inconștiente

Ideea că nu suntem conștienți de o mare parte a vieții noastre psihice este centrală în psihanaliză. O mare parte din ceea ce trăim — din ceea ce percepem, gândim, visăm, imaginăm — nu poate fi accesată direct prin gândire conștientă. Nu putem nici să explicăm ce ne motivează deseori acțiunile. Ideea proceselor psihice inconștiente nu este doar importantă în sine, ci și esențială pentru înțelegerea naturii determinismului psihic. Dat fiind caracterul central al proceselor psihice, ce ne poate spune despre ele biologia?

În anul 1954, Brenda Milner a făcut, pe baza studiilor asupra pacientului amnezic H.M., descoperirea remarcabilă că lobul temporal median și hipocampusul mediază stocarea amintirilor în ceea ce numim în prezent memorie declarativă (explicită), memoria conștientă a oamenilor, obiectelor și locurilor (Scoville și Milner, 1957). În anul 1962 a mai descoperit că, deși H.M. nu era capabil de reactualizarea conștientă a unor amintiri noi despre oameni, locuri și obiecte, era totuși pe deplin capabil să-și formeze noi deprinderi perceptive și motorii (pentru o analiză recentă vezi Milner *et al.*, 1998). Aceste amintiri — ceea ce numim în prezent memorie procedurală sau implicită — sunt întru totul inconștiente și sunt vizibile numai în execuție, nu și în reamintirea conștientă.

Folosirea conjugată a celor două sisteme constituie regula, și nu excepția. Aceste două sisteme mnezice se suprapun și sunt folosite în mod obișnuit împreună, astfel că numeroase experiențe de învățare fac apel la amândouă. Mai mult chiar, repetiția constantă poate transforma memoria declarativă în cea de tip procedural. Spre exemplu, învățarea conducerii automobilului face

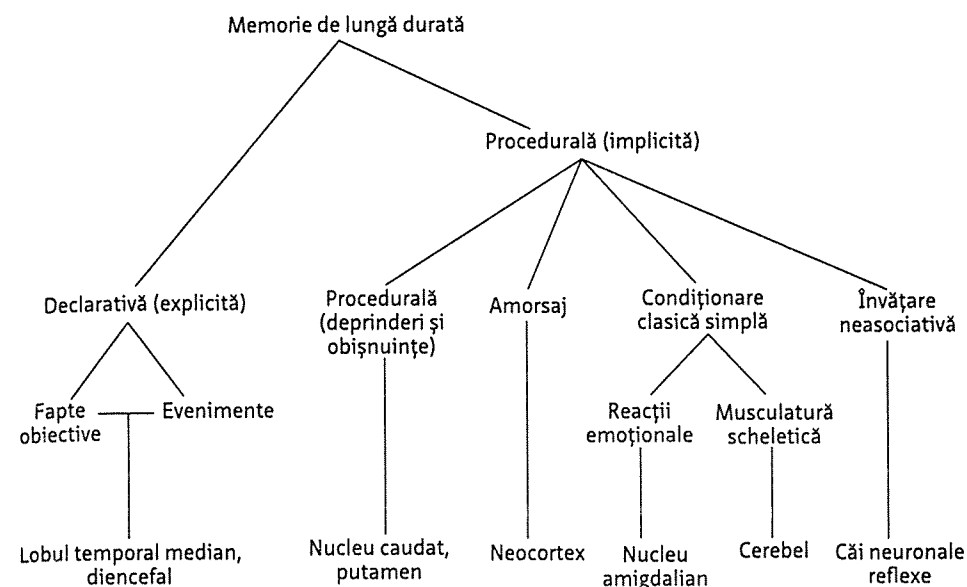


Figura 3-1. Taxonomia sistemelor mnezice declarative și procedurale

Această taxonomie enumeră structurile și conexiunile cerebrale considerate a fi deosebit de importante pentru fiecare tip de memorie declarativă și nedeclarativă.

Sursă: Reprodus după Milner B., Squire L.R., Kandel E.R.: „Cognitive Neuroscience and the Study of Memory”. *Neuron* 20: 445–468, 1998. Folosit cu permisiunea Cell Press.

inițial apel la reamintirea conștientă, dar în cele din urmă șofatul devine o activitate motorie automată, nonconștientă. Memoria procedurală constă într-un set de procese care implică mai multe sisteme cerebrale diferite: amorsajul, sau recunoașterea stimulilor întâlniți recent, este o funcție a ariilor corticale senzoriale; achiziția unor diferite stări afective ca răspuns la stimuli implică nucleul amigdalian; formarea de noi obișnuințe motorii (și poate cognitive) necesită intervenția nucleului caudat și a putamenului; învățarea de noi comportamente motorii sau activități coordonate depinde de cerebel. Diferitele situații și experiențe de învățare fac apel la diferite subseturi ale acestor sisteme ale memoriei procedurale și la altele, în combinații variabile cu sistemul memoriei explicite, alcătuit din hipocampus și structurile corelate (Squire și Kandel, 1999; Squire și Zola-Morgan, 1991) (Figura 3-1).

Așadar, memoria procedurală ne oferă un exemplu biologic al unei componente a vieții psihice inconștiente. Cum se raportează acest inconștient conștientizat biologic la inconștientul descris de Freud? În scrierile sale de maturitate, Freud a folosit conceptul de inconștient în trei moduri (pentru o analiză a ideilor lui Freud despre conștient vezi Solms, 1997). În primul rând, a folosit termenul în manieră strictă sau structurală, pentru a se referi la *inconștientul refutat* sau *dinamic*. Acest inconștient este ceea ce literatura psihianalitică clasică numește inconștient. El include nu doar Se-ul, ci și părți ale Eului care conțin pulsioni, mecanisme de apărare și conflicte inconștiente și, ca urmare, este similar cu dinamica inconștientă a Se-ului. În acest inconștient dinamic, informațiile despre conflicte și pulsioni sunt împiedicate să ajungă la conștiință de mecanisme de apărare puternice, cum ar fi refuzarea.

În al doilea rând, pe lângă părțile refutate ale Eului, Freud a postulat că și o altă parte a Eului este inconștientă. Spre deosebire de părțile inconștiente ale Eului care sunt refutate și, ca atare, se aseamănă cu inconștientul dinamic, partea inconștientă a Eului care nu este refutată nu are legătură cu pulsionile sau cu conflictele inconștiente. În plus, spre deosebire de inconștientul preconștient, această parte inconștientă a Eului nu este accesibilă niciodată conștiinței, chiar dacă nu este refutată. Întrucât acest inconștient are legătură cu obișnuințele și cu deprinderile perceptive și motorii, el intră în aria memoriei procedurale. Ca urmare, îl voi numi *inconștientul procedural*.

În al treilea rând, Freud folosea termenul în mod descriptiv, într-un sens mai larg — *inconștientul preconștient* —, pentru a se referi la aproape toate activitățile psihice, la majoritatea gândurilor și la toate amintirile care pătrund în conștient. Potrivit lui Freud, individul nu este conștient de aproape niciunul dintre evenimentele psihice de procesare propriu-zise, însă poate avea cu ușurință acces conștient la multe dintre ele printr-un efort al atenției. Din această perspectivă, cea mai mare parte a vieții psihice este inconștientă în cea mai mare parte a timpului și devine conștientă numai sub forma percepțiilor senzoriale: sub forma cuvintelor și a imaginilor.

Dintre aceste trei procese psihice inconștiente, numai inconștientul procedural, acea parte inconștientă a Eului care nu este afectată de conflicte sau refutată, pare să se plaseze în aria a ceea ce specialiștii în neuroștiințe numesc *memorie procedurală* (pentru o argumentație similară vezi și Lyons-Ruth, 1998). Această corespondență importantă între neuroștiințele cognitive și psihanaliză a fost recunoscută pentru prima oară într-un articol perspicace al lui Robert Clyman (1991), care discuta memoria procedurală în contextul afectivității și al relevanței acesteia în transfer și în terapie. Această idee a fost dezvoltată de

Louis Sander, Daniel Stern și colegii lor de la Grupul de studiu Boston asupra procesului schimbării (Boston Process of Change Study Group, 1998), care au subliniat faptul că multe dintre schimbările care duc înainte procesul terapeutic în timpul unei analize nu se fac pe terenul *insight*-ului conștient, ci pe terenul cunoștințelor și comportamentelor inconștiente procedurale (nonverbale). Pentru a cuprinde această idee, Sander (1998), Stern (1998) și colegii lor au elaborat ideea potrivit căreia există *momente încărcate de sens* — momente din interacțiunea între pacient și terapeut — care reprezintă achiziția unui nou set de amintiri implicite ce permite relației terapeutice să progreseze la un nou nivel. Acest progres nu depinde de *insight*-uri conștiente; nu cere ca inconștientul să devină conștient, ca să spunem așa. Se consideră că momentele încărcate de sens duc la schimbări la nivelul comportamentului care amplifică gama de strategii procedurale de acțiune și ființare ale pacientului. Dezvoltarea la nivelul acestor categorii de cunoștințe duce la strategii de interacțiune care se reflectă în modurile în care o persoană interacționează cu alta, inclusiv în modurile ce contribuie la transfer.

Marianne Goldberger (1996) a lărgit această direcție de gândire subliniind faptul că dezvoltarea morală se petrece tot prin mijloace procedurale. Ea arată că, în general, oamenii nu își amintesc în vreun mod conștient circumstanțele în care au asimilat regulile morale care le guvernează comportamentul; aceste reguli sunt dobândite aproape automat, ca regulile gramaticale ce ne guvernează limba maternă.

Ilustrez această distincție între memoria procedurală și cea declarativă ce provine din domeniul neuroștiinței cognitive pentru a sublinia utilitatea unei intuiții fundamentale neurobiologice pentru gândirea psihianalitică. În plus, aş avansa ipoteza că, așa cum sunt aplicate în psihanaliză, aceste idei biologice rămân totuși doar idei. Biologia oferă însă prilejul de a duce aceste idei cu un important pas mai departe. În prezent știm destul de multe despre biologia acestei cunoașteri procedurale, inclusiv care sunt unele dintre bazele ei moleculare (Milner *et al.*, 1998).

Convergența interesantă a psihanalizei și biologiei în problema memoriei procedurale ne pune în față sarcina de a testa aceste idei în manieră sistematică. Va trebui să examinăm, din perspectivă psihianalitică și biologică deopotrivă, gama fenomenelor pe care le-am subsumat termenului *memorie procedurală* și să vedem cum se poziționează ele la nivelul diferitelor sisteme neuronale. Făcând acest lucru, va fi de dorit să examinăm, prin studii comportamentale, de observație și imagistice, în ce măsură diferitele componente ale unui moment

încărcat de sens sau ale unor diferite momente de acest fel fac apel la unul sau altul dintre subsistemele anatomice ale memoriei procedurale.

Așa cum arată aceste argumente, una dintre limitările anterioare ale studierii proceselor psihice inconștiente a constat în faptul că nu exista o metodă pentru observarea lor directă. Toate metodele de studiere a proceselor inconștiente erau indirecte. Ca urmare, o contribuție-cheie pe care o poate face acum biologia — cu capacitatea ei de a prezenta imagistic procesele psihice și capacitatea de a studia pacienți cu leziuni la nivelul diferitelor componente ale memoriei procedurale — constă în schimbarea bazei studierii proceselor psihice inconștiente, de la deducția indirectă la observarea directă. Prin aceste mijloace am putea fi capabili să stabilim care aspecte ale memoriei procedurale relevante psihanalitic sunt mediate de diferitele subsisteme corticale implicate. În plus, metodele imagistice ar putea să ne permită totodată să discernem ce sisteme cerebrale mediază celelalte două forme ale memoriei inconștiente, anume inconștientul dinamic și inconștientul preconștient.

Înainte de a mă ocupa de inconștientul preconștient și de posibila sa relație cu cortexul prefrontal, vreau să mă refer mai întâi la alte trei caracteristici ale inconștientului procedural: relația sa cu determinismul psihic, cu procesele psihice conștiente și cu experiența timpurie.

2. Natura determinismului psihic: cum ajung să se asocieze în plan psihic două evenimente?

În mintea lui Freud, procesele psihice inconștiente ofereau un mecanism explicativ al determinismului psihic. Ideea fundamentală a determinismului psihic este aceea că foarte puțin din viața psihică a persoanei survine întâmplător. Fiecare eveniment psihic, fie el procedural sau declarativ, este determinat de un eveniment care îl precede. Lapsusurile, ideile aparent fără legătură între ele, cuvintele de spirit, visele și toate imaginile din fiecare vis sunt corelate cu evenimente psihice anterioare și au o relație coerentă și plină de sens cu restul vieții psihice a persoanei. Determinismul psihic este la fel de important și în psihopatologie. Fiecare simptom nevrotic, oricât de straniu i-ar părea pacientului, nu este deloc întâmplător la nivelul psihicului inconștient, ci este corelat cu procese psihice anterioare. Conexiunile între simptome și procesele psihice cauzatoare sau între imaginile unui vis și evenimentele anterioare, corelate psihic, sunt mascate de intervenția proceselor inconștiente ubiquie și dinamice.

Elaborarea multor idei din cadrul gândirii psihanalitice și al metodologiei ei centrale, asocierea liberă, derivă din ideea de determinism psihic (Kris, 1982). Obiectivul asocierii libere este ca pacientul să-i relateze psihanalistului toate gândurile care îi vin în minte și să se abțină de la exercitarea oricărei cenzurări sau dirijări a lor, oricât de ușoară (Brenner, 1978; Kris, 1982). Ideea-cheie a determinismului psihic este aceea că orice eveniment psihic are o legătură cauzală cu evenimentul psihic care îl precedă. Astfel, Brenner (1978) scria: „În psihic, la fel ca în lumea fizică din jurul nostru, nimic nu are loc întâmplător sau în mod aleator. Fiecare eveniment psihic este determinat de cele care îl precedă”.

Deși nu dispunem de un model biologic bogat al cunoștințelor psihice declarative explicite, biologia ne oferă un bun punct de pornire pentru a înțelege cum se formează asocierile la nivelul memoriei procedurale (pentru o analiză vezi Squire și Kandel, 1999). În măsura în care aspectele cunoștințelor procedurale sunt relevante pentru momentele încărcate de sens, aceste descoperiri biologice ar trebui să se dovedească utile pentru înțelegerea inconștientului procedural.

În ultimul deceniu al secolului al XIX-lea, la vremea când Freud lucra la teoria sa despre determinismul psihic, Ivan Pavlov elabora o abordare empirică a unui caz particular de determinism psihic la nivelul a ceea ce numim acum cunoaștere procedurală: învățarea prin asociere. Pavlov urmărea să elucideze o trăsătură esențială a învățării care era cunoscută încă din Antichitate. Gânditorii occidentali începând cu Aristotel consideraseră că stocarea în memorie necesită asocierea temporală a unor idei contigue, concepție dezvoltată sistematic ulterior de John Locke și de filosofi empiriști britanici. Realizarea strălucită a lui Pavlov a fost elaborarea unui model animal al învățării prin asociere care putea fi studiat cu rigurozitate în laborator. Schimbând coordonarea în timp a doi stimuli senzoriali și observând modificările la nivelul comportamentului reflex simplu, Pavlov (1927) a elaborat o procedură pe baza căreia se puteau face deducții rezonabile cu privire la modul în care modificările la nivelul asocierii a doi stimuli pot duce la modificări ale comportamentului — la învățare (pentru analize mai recente vezi Dickinson, 1980; Domjan și Burkhard, 1986; Rescorla, 1988; Squire și Kandel, 1999). Astfel, Pavlov a elaborat paradigme eficace ale învățării asociative care au dus la o transformare definitivă în planul studierii comportamentului, înlocuind accentul pe introspecție cu analiza obiectivă a stimulilor și reacțiilor. Acesta este tocmai genul de transformare pe care îl căutăm în investigațiile psihanalitice asupra determinismului psihic.

Am descris această paradigmă familiară pentru că vreau să subliniez trei idei relevante pentru gândirea psihanalitică. În primul rând, învățând să asocieze doi stimuli, subiectul nu învață pur și simplu că un stimul îl precede pe celălalt. Învățând să asocieze doi stimuli, subiectul învață că un stimul ajunge să îl prezică pe celălalt (pentru o discuție a acestei idei vezi Fanselow, 1998; Rescorla, 1988). În al doilea rând, așa cum vom vedea mai jos, condiționarea clasică este o paradigmă superbă pentru analizarea modului în care cunoștințele inconștiente pot ajunge să pătrundă în conștient (Shevrin *et al.*, 1996). În sfârșit, condiționarea clasică poate fi folosită pentru a stimula nu doar poftele, ci și reacțiile de dezgust, și, astfel, ne poate oferi o idee mai clară în ce privește apariția psihopatologiei. Mă voi ocupa în continuare de fiecare dintre aceste idei.

Determinismul psihic al condiționării clasice este probabilist

Timp de mulți ani, psihologii au crezut că în condiționarea clasică operează reguli ale determinismului psihic similare cu cele descrise de Freud. Ei credeau că această condiționare depinde numai de contiguitate, de un interval minim critic între stimulul condiționat și cel necondiționat, astfel încât cele două să fie percepute drept corelate. Potrivit acestei concepții, de fiecare dată când un stimul condiționat este urmat de un stimul întăritor sau necondiționat, se întărește o conexiune neuronală între stimul sau reacție sau între un stimul și altul, până când, în cele din urmă, legătura devine suficient de puternică pentru a schimba comportamentul. Se considera că singura variabilă relevantă ce determină tăria condiționării este numărul asocierilor între stimulul condiționat și cel necondiționat. În 1969, Leon Kamin a făcut ceea ce în prezent se consideră a fi cea mai importantă descoperire empirică în domeniul condiționării de la primele constatări ale lui Pavlov, la începutul secolului. Kamin a descoperit că animalele învață mai mult decât contiguitatea; ele învață să prevadă anumite evenimente. Nu învață pur și simplu că stimulul condiționat îl precede pe cel necondiționat, ci că stimulul condiționat îl prevestește pe cel necondiționat (Kamin, 1969). Așadar, învățarea asociativă nu depinde de un număr critic de asocieri ale stimulului condiționat cu cel necondiționat, ci de puterea stimulului condiționat de a anticipa un stimul necondiționat semnificativ din punct de vedere biologic (Rescorla, 1988).

Aceste considerații arată de ce animalele și oamenii își însușesc atât de ușor condiționarea clasică. Foarte probabil, condiționarea clasică și poate toate

formele de învățare asociativă au apărut pentru a le permite animalelor să învețe să diferențieze evenimentele care survin împreună cu regularitate de cele care se asociază doar aleator. Cu alte cuvinte, creierul pare să-și fi format un mecanism simplu ce „dă sens” evenimentelor din mediu atribuind anumitor evenimente un rol predictiv. Ce condiții de mediu ar fi putut să modeleze sau să întrețină un mecanism de învățare comun unei mari varietăți de specii? Toate animalele trebuie să aibă capacitatea de a recunoaște și evita pericolul; trebuie să caute recompense cum ar fi alimentele hrănitoare și să le evite pe cele stricate sau toxice. O cale eficientă de a dobândi aceste cunoștințe constă în a putea detecta relații regulate între stimuli sau între comportament și stimuli. Se poate ca, atunci când vom examina această relație în termenii biologiei celulare, să putem analiza mecanismul elementar al determinismului psihic.

Condiționarea clasică și relația dintre procesele psihice procedurale conștiente și cele declarative inconștiente

De obicei, condiționarea clasică convențională se desfășoară într-o formă numită *condiționare întârziată*, în care debutul stimulului condiționat precedă de regulă debutul stimulului necondiționat cu circa 500 milisecunde și atât stimulul condiționat, cât și cel necondiționat încetează simultan (Figura 3-2). Această formă de condiționare este prin excelență procedurală (Clark și Squire, 1998; Squire și Kandel, 1999). Când un subiect uman normal învață o reacție de clipire la un stimul tactil slab aplicat pe frunte, subiectul nu e conștient că este necondiționat. Pacienții cu leziuni ale hipocampusului și ale neocortexului temporal median, cărora le lipsește așadar complet memoria explicită (declarativă), pot fi condiționați la fel ca subiecții normali prin acest tip de condiționare întârziată.

O ușoară variație, *condiționarea pe termen lung*, convertește condiționarea implicită în amintire explicită. În cazul condiționării pe termen lung, stimulul condiționat dispare înainte să apară stimulul necondiționat, astfel încât stimulul condiționat este scurt și există o pauză de 500 milisecunde între încetarea stimulului condiționat și debutul celui necondiționat (Figura 3-2). Richard Thompson și colegii săi au constatat că această condiționare proiectivă este dependentă de hipocamp și dispare la animalele de laborator cu leziuni ale hipocampusului (Kim *et al.*, 1995; Solomon *et al.*, 1986). Clark și Squire (1998) au extins aceste experimente la oameni și au descoperit că pentru condiționarea pe termen lung este necesară reamintirea conștientă. Pe parcursul condiționării

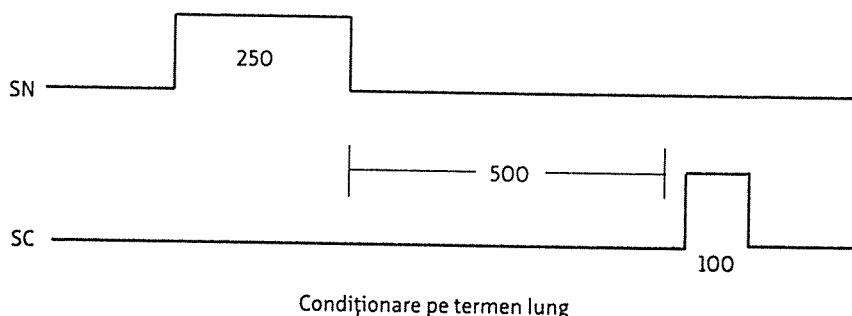
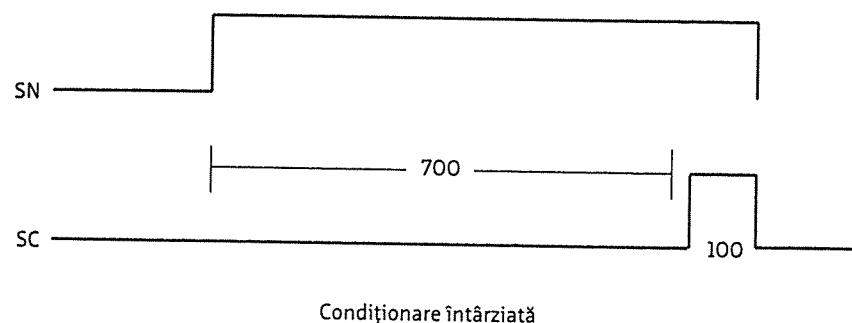


Figura 3-2. Diferitele relații temporale dintre stimulul condiționat (SC) și stimulul necondiționat (SN) în condiționarea întârziată și în cea pe termen lung.

În timpul condiționării întârziate, un stimul condiționat sonor este prezent și rămâne activ până când este prezentat un suflu de aer în ochi cu durată de 100 milisecunde (stimulul necondiționat) și ambii stimuli se încheie simultan. Cuvântul *întârziat* se referă la intervalul dintre debutul stimulului condiționat și cel al stimulului necondiționat (în acest caz, circa 700 milisecunde). În timpul condiționării pe termen lung, prezentarea stimulului condiționat și cea a stimulului necondiționat sunt despărțite de un interval (în acest exemplu, 500 milisecunde) în care nu este prezent niciun stimul.

Sursă: Reprodus după Clark, R.E., Squire, L.R.: „Classical Conditioning and Brain Systems: The Role of Awareness”. *Science* 280: 77–81, 1998. Folosit cu permisiunea Asociației Americane pentru Progresul Științei.

pe termen lung, subiecții normali devin de regulă conștienți de intervalul temporal dintre stimulul condiționat și cel necondiționat. Acei subiecți care nu devin conștienți de acest interval nu achiziționează condiționarea de lungă durată. În plus, această sarcină nu poate fi dusă la bun sfârșit de persoane care suferă de amnezie — de un defect al memoriei explicite — ca urmare a leziunilor la nivelul lobului temporal medial.

Așadar, o mică modificare a succedării în timp transformă o situație de determinism psihic, făcând-o din inconștientă, conștientă! Acest lucru concordă cu ideea că cele două sisteme mnezice, cel procedural și cel declarativ, sunt deseori folosite împreună de o sarcină comună și înregistrează aspecte diferite ale tiparului stimulilor senzoriali (sau ale lumii externe) prezentat subiectului. Când se produce la nivelul lobului temporal medial această trecere de la un tip de stocare mnezică la celălalt? Eichenbaum (1988) a argumentat că hipocampusul intervine pentru a asocia în spațiu și timp evenimente necontigue. Acum știm, de fapt, că în condiționarea pe termen lung se face apel la hipocampus și la circuitele lobului temporal medial. Care părți ale circuitelor hipocampusului sunt esențiale pentru condiționarea pe termen lung? Sunt implicate și alte regiuni? Cortexul prefrontal (de care ne vom ocupa mai jos) — o regiune implicată în memoria de lucru, despre care se crede că reprezintă un aspect al inconștientului preconscious — mediază asocieri între amintirile inconștiente și cele conștiente care fac obiectul psihanalizei?

3. Cauzalitatea psihică și psihopatologia

Am văzut că un punct de convergență între biologie și psihanaliză este relevanța memoriei procedurale pentru dezvoltarea morală timpurie, pentru aspecte ale transferului și pentru momentele încărcate de sens din terapia psihanalitică. Ne-am ocupat de un al doilea punct de convergență examinând relația între caracteristica asociativă a condiționării clasice și determinismul psihic. În cele ce urmează vreau să ilustrez un al treilea punct de convergență: acela între *condiționarea fricii* de tip pavlovian, o formă de memorie procedurală mediată de nucleul amigdalian, angoasa-semnal și sindromul de stres posttraumatic la oameni.

În perioada de început a activității sale în domeniul condiționării clasice, Pavlov considera că o condiționare are caracter apetitiv atunci când stimulul necondiționat este recompensator, dar aceeași procedură va duce la condiționare defensivă atunci când stimulul necondiționat este punitiv. Pavlov a descoperit

apoi în condiționarea defensivă un model experimental deosebit de bun al angoasei-semnal, o formă de frică învățată care poate fi avantajoasă.

Este destul de evident că, în condiții normale, animalul trebuie să reacționeze nu numai la stimuli care aduc ei înșiși beneficii sau vătămări imediate, ci și la alți agenți fizici sau chimici [...] care, în sine, nu fac decât să semnaleze apropierea acestor stimuli; astfel, nu vederea sau auzirea animalului de pradă este vătămătoare pentru animalele mai mici, ci colții și ghearele acestuia. (Pavlov, 1927, p. 14.)

O idee similară a fost avansată în mod independent de Freud. Întrucât stimulii dureroși sunt asociați deseori cu stimuli neutri, simbolici sau reali, Freud a postulat că asocierea repetată a unor stimuli neutri cu alții nocivi poate face ca stimulul neutru să fie perceput ca periculos și să trezească anxietate. Plasând acest argument într-un context biologic, Freud scria:

Este deci un progres important în autoapărarea noastră atunci când o astfel de situație traumatică de neajutorare nu este așteptată să nu se întâmple, ci este prevăzută, așteptată să se întâmple. Situația în care este conținută condiția unei astfel de așteptări se numește *situație de pericol* și în ea se dă *semnalul de angoasă*. (S. Freud, 1926/2001, p. 259, s.n.)

Așadar, atât pentru Pavlov, cât și pentru Freud, capacitatea de a reacționa defensiv la semnalele de pericol înainte ca pericolul real să fie prezent are un caracter adaptativ din punct de vedere biologic. *Angoasa-semnal* sau *anticipativă* îl pregătește pe individ pentru fugă sau luptă dacă semnalul vine din mediu. Freud avansează ipoteza că mecanismele de apărare psihice înlocuiesc fuga sau retragerea reală ca reacție la un pericol intern. Așadar, angoasa-semnal oferă posibilitatea de a studia cum sunt recrutate mecanismele de apărare psihice: cum dă naștere determinismul psihic la psihopatologie.

Știm că nucleul amigdalian are rol important în amintirile cu încărcătură afectivă, ca în condiționarea clasică a fricii prin asocierea unui ton neutru cu un electroșoc (LeDoux, 1996). Nucleul amigdalian coordonează fluxul de informație între ariile talamusului și ale cortexului cerebral care procesează semnalele senzoriale și ariile care procesează exprimarea fricii: hipotalamusul, care reglează reacția vegetativă la frică, și ariile asociative neocorticale limbice, cortexul cingulat și cortexul prefrontal, despre care se consideră că sunt implicate în evaluarea conștientă a afectivității. LeDoux a argumentat că, în anxietate, pacientul percepe activarea vegetativă ca pe un lucru amenințător care se întâmplă, această activare fiind mediată de nucleul amigdalian. LeDoux pune absența conștientizării pe seama unei inactivări a hipocampusului ca urmare a stresului, mecanism de care mă voi ocupa mai jos. În prezent dispunem de

metode imagistice excelente de evidențiere a acestor structuri, atât la animalele de laborator, cât și la oameni, pentru a încerca să răspundem la întrebarea: cum se creează aceste corelații și, odată create, cum se mențin (Breiter *et al.*, 1996; LeDoux, 1996; Whalen *et al.*, 1996)?

4. Experiența timpurie și predispoziția la psihopatologie

Angoasa-semnal reprezintă un exemplu simplu de psihopatologie dobândită. Dar, așa cum se întâmplă cu toate lucrurile dobândite, unii oameni au o predispoziție constituțională mai mare decât alții de a fi afectați de o anxietate nevrotică. Ce factori îl predispun pe individ să asocieze o varietate de stimuli neutri cu stimulii amenințători?

În „Doliu și melancolie” și în celelalte scrieri ale sale, Freud a subliniat două componente în etiologia psihopatologiei dobândite: predispozițiile constituționale (inclusiv cele genetice) și factorii din experiența timpurie, îndeosebi pierderea. Mai mult chiar, în apariția multor forme de boală psihică există dovezi pentru componentele genetice și pentru factorii experiențiali deopotrivă (atât factorii din dezvoltarea timpurie, cât și cei ulteriori, acuți, precipitatori). Ca exemplu, deși susceptibilitatea la depresie are o componentă genetică clară, mulți pacienți cu depresie majoră au trăit evenimente stresante în copilărie, inclusiv abuz sau neglijare, și acești factori de stres sunt predictorii importanți ai depresiei (Agid *et al.*, 1999; Bremner *et al.*, 1995; Brown *et al.*, 1997; Heim *et al.*, 1997a, 1997b; Kendler *et al.*, 1992). Situația este cea mai clară în cazul tulburării de stres posttraumatic (PTSD), care necesită pentru diagnosticare prezența unei experiențe stresante atât de grave, încât să se afle în afara gamei experiențelor umane obișnuite. La circa 30% din persoanele traumatizate în acest fel apare ulterior sindromul PTSD deplin (Heim *et al.*, 1997a, 1997b). Această penetranță incompletă ridică întrebarea: ce anume (în afară de gene) îi predispune pe oameni la PTSD și la alte tulburări corelate cu stresul?

Persoana principală care asigură îngrijirea sugarului, de obicei mama, este componenta mediului timpuriu considerată a fi cea mai importantă pentru oameni și, de fapt, pentru toate mamiferele. Psihanaliza a argumentat de mult că maniera în care interacționează mama și sugarul creează în mintea copilului prima reprezentare internă nu doar a unei alte persoane, ci și a unei interacțiuni, a unei relații. Se crede că această reprezentare inițială a oamenilor și a relațiilor este esențială pentru dezvoltarea psihică ulterioară a copilului. Interacțiunea funcționează în ambele sensuri. Felul în care se comportă sugarul față de mamă

exercită o influență considerabilă asupra comportamentului mamei. Se crede că atașamentul sigur între mamă și sugar cultivă la sugar sentimentul de confort în propria piele și încrederea fundamentală în alții, pe când atașamentul nesigur cultivă anxietatea.

Una dintre primele idei-cheie care au apărut din studierea cognitivă și neurobiologică a dezvoltării este aceea că dezvoltarea acestor reprezentări interne poate fi declanșată numai în anumite perioade timpurii și esențiale din viața sugarului. În aceste perioade critice și numai în acestea, sugarul (și creierul său aflat în dezvoltare) *trebuie* să interacționeze cu un mediu reactiv („mediul relativ previzibil”, ca să folosesc expresia lui Heinz Hartmann) pentru ca dezvoltarea creierului și a personalității să decurgă satisfăcător.

Prima dovadă convingătoare a importanței relațiilor timpurii dintre părinți și copii a provenit din studiile Annei Freud asupra efectelor traumatice ale perturbărilor familiale în timpul celui de-al Doilea Război Mondial (A. Freud și Burlingham, 1973). Importanța perturbărilor din familie a fost dezvoltată în continuare de René Spitz (1945), care a comparat două grupuri de sugari despărțiți de mamele lor. Un grup era crescut într-un orfelinat, unde sugarii erau îngrijiți de asistente medicale, fiecare dintre acestea răspunzând de șapte copii; celălalt grup se afla într-un cămin aferent unei închisori pentru femei, unde sugarii erau îngrijiți zilnic de mamele lor. La sfârșitul primului an de viață, performanța motorie și intelectuală a copiilor din orfelinat rămăsese mult în urma celei a copiilor din cămin; primii erau retrași în sine și vedeau prea puțină curiozitate sau veselie.

Harry Harlow a dus această activitate cu un pas important mai departe, elaborând un model animal al dezvoltării sugarului (Harlow, 1958; Harlow *et al.*, 1965). El a constatat că, atunci când maimuțele nou-născute stăteau izolate pe perioade cuprinse între șase luni și un an și apoi reveneau în tovărășia altor maimuțe, din punct de vedere fizic erau sănătoase, dar comportamental erau distruse. Aceste maimuțe se ghemuiau într-un colț al cuștii lor și se legănau asemenea copiilor cu tulburări profunde sau precum niște autiști. Nu interacționau cu alte maimuțe, nu se încăierau, nu se jucau și nu vedeau vreun interes sexual. Izolarea unui animal cu vârstă mai înaintată pe o perioadă de timp comparabilă a fost inofensivă. Așadar, la maimuțe, la fel ca la oameni, există o perioadă critică pentru dezvoltarea socială. Harlow a constatat apoi că sindromul poate fi anulat parțial dacă maimuței izolate i se dă o mamă-surogat, un manechin din lemn îmbrăcat în material textil. Acest surrogat determina la maimuța izolată comportamentul de agățare, însă era insuficient pentru dezvoltarea comportamentului social pe deplin normal. Dezvoltarea socială

normală putea fi salvată numai dacă, pe lângă mama-surogat, animalul izolat avea contact timp de câteva ore pe zi cu un pui de maimuță normal, care își petrecea restul zilei în colonia de maimuțe.

Activitatea Annei Freud, a lui Spitz și a lui Harlow a fost extinsă într-un mod important de John Bowlby, care a început să se gândească în termeni biologici la interacțiunea dintre sugar și adultul care îl îngrijește. Bowlby (1960, 1969) a formulat ideea că sugarul lipsit de apărare cultivă apropierea față de adultul care îl îngrijește cu ajutorul unui sistem de tipare de reacție afectivă și comportamentală pe care el l-a numit *sistemul atașamentului*. Bowlby concepea sistemul atașamentului ca pe un sistem pulsional sau motivațional înăscut, similar foamei sau setei, care organizează procesele mnezice ale sugarului și îl îndeamnă să caute apropierea fizică față de mamă și comunicarea cu ea. Din punct de vedere evolutiv, sistemul atașamentului crește în mod evident șansele de supraviețuire ale sugarului, permițând creierului imatur să folosească funcțiile mature ale părinților pentru a-și organiza propriile procese vitale. Mecanismul de atașament al sugarului este oglindit de reacțiile afective ale părinților la semnalele sugarului. Reacțiile părintelui servesc deopotrivă la amplificarea și la întărirea stării afective pozitive a sugarului și la atenuarea stărilor sale afective negative oferindu-i protecție sigură când este tulburat. Aceste experiențe repetate ajung să fie codate în memoria procedurală ca așteptări care îl ajută pe sugar să se simtă în siguranță.

Trebuie remarcat că, în primii doi-trei ani de viață, când interacțiunea sugarului cu mama este deosebit de importantă, sugarul se bazează în principal pe sistemele memoriei sale procedurale. Atât la oameni, cât și la animalele de laborator, memoria declarativă se dezvoltă mai târziu. Așadar, amnezia infantilă, în virtutea căreia doar foarte puține amintiri din prima copilărie sunt accesibile pentru reactualizarea ulterioară, este vizibilă nu doar la oameni, ci și la alte mamifere, inclusiv la rozătoare. Probabil că această amnezie survine nu din cauza refulării puternice a amintirilor în timpul disoluției complexului Oedip, ci din cauza dezvoltării lente a sistemului memoriei declarative (Clyman, 1991).

Bowlby a descris reacția la despărțire ca survenind în două etape: protestul și disperarea. Evenimentele care perturbă proximitatea fizică a sugarului față de obiectul atașamentului trezesc protestul: agățarea, urmărirea, căutarea, plânsul și o stare de excitare fiziologică acută care durează de la câteva minute până la câteva ore. Aceste comportamente servesc la restabilirea proximității. Când se redobândește contactul, comportamentele de agățare sunt oprite, după Bowlby, de un mecanism de feedback, și se activează sisteme comportamentale

alternative, cel mai însemnat fiind comportamentul de explorare. Dacă despărțirea este prelungită, disperarea înlocuiește treptat reacțiile inițiale, sugarul înțelegând că despărțirea ar putea să fie prelungită sau definitivă și trecând de la anxietate și furie la tristețe și disperare. Dacă protestului i se atribuie un rol adaptativ, deoarece crește probabilitatea ca părintele și sugarul să se regăsească, disperării i se atribuie rolul de a-l pregăti pe sugar pentru o supraviețuire pasivă prelungită, obținută prin conservarea energiei și retragerea din fața pericolului.

Le datorăm lui Levine și colegilor săi (1957, 1962; Levine *et al.*, 1967), lui Ader și Grotta (1969) și lui Hofer (1981, 1994) descoperirea faptului că la rozătoare există un sistem de atașament similar. Extinderea acestei linii de cercetare având ca model rozătoarele, care sunt organisme mult mai simple, dar tot mamifere, are un mare potențial. Spre exemplu, la șoareci se poate obține exprimarea sau îndepărtarea genelor individuale, ceea ce permite o abordare eficace a corelării genelor individuale cu comportamentul. Levine a constatat că puii de șoarece vădesc un protest imediat în caz de despărțire, constând în vocalizări repetate și intense, căutare agitată și scărpinat intens. Dacă mama nu se întoarce și despărțirea se prelungește, comportamentele de protest scad de-a lungul câtorva ore și sunt înlocuite de o serie de comportamente cu evoluție mai lentă — similare cu disperarea —, puii devenind tot mai puțin alerți și reactivi, iar temperatura corporală și pulsul lor scăzând. Așa cum Harlow a analizat componentele adultului îngrijitor care sunt esențiale pentru dezvoltarea normală a caracterului, Hofer a arătat că trei aspecte diferite ale reacțiilor de protest-disperare ale puilor sunt declanșate de trei elemente reglatoare mascate din cadrul interacțiunilor între mamă și sugar: pierderea căldurii, pierderea hranei și pierderea stimulării tactile.

Levine și colegii lui (1967) au fost primii care au dus această analiză la nivel molecular, studiind cum afectează gradele diferite de atașament din perioada prunciei capacitatea ulterioară a animalelor de a răspunde la stres. Hans Selye arătase încă din anul 1936 că oamenii și animalele de laborator reacționează la experiențele stresante prin activarea axei hipotalamus-hipofiză-suprarenală (HHS). Produsul final al sistemului HHS este eliberarea de hormoni glucocorticoizi de către glandele suprarenale. Acești hormoni servesc drept reglatori principali ai homeostaziei — ai metabolismului intermediar, ai tonusului muscular și ai funcției cardiovasculare. Împreună cu catecolaminele eliberate de sistemul nervos vegetativ și de glanda medulosuprarenală, secreția de glucocorticoizi este esențială pentru supraviețuirea în condiții de stres.

Ca urmare, Levine a pus întrebarea: poate reacția pe termen lung la stres a sistemului HHS să fie modulată de experiență? Dacă da, este deosebit de sensibilă la experiențele timpurii? Levine a constatat că, atunci când au fost luați de lângă mame timp de numai câteva minute în primele două săptămâni de viață, puii au prezentat vocalizare sporită, ceea ce a atras sporirea îngrijirilor materne. Mamele au reacționat spălându-i pe acești pui, pigulindu-i și purtându-i de colo-colo mai des decât dacă nu ar fi fost luați de lângă ele. Această intensificare a comportamentului de atașament al mamelor a redus *pentru tot restul vieții animalului* reacția HHS a puiului — nivelurile de glucocorticoizi plasmatici — la o varietate de agenți de stres! Concomitent, a redus atitudinea temătoare a puilor și vulnerabilitatea la boli corelate cu stresul (Liu *et al.*, 1997; Plotsky și Meaney, 1993). Prin contrast, când puii au fost despărțiți de mame, tot în primele două săptămâni de viață, pe perioade prelungite (3–6 ore pe zi timp de două săptămâni), s-a produs reacția opusă. Mamele i-au ignorat pe pui, iar puii au prezentat la vârsta adultă o creștere a concentrației plasmatice de ACTH și hormoni glucocorticoizi ca reacție la stres. Așadar, deosebirile în ce privește interacțiunile sugarului cu mama — care se încadrează în intervalul diferențelor individuale firești în ce privește îngrijirea maternă — sunt factori de risc cruciali pentru reacția viitoare la stres a individului. Aici vedem un exemplu remarcabil al modului în care experiențele timpurii modifică valoarea de referință a reacției biologice la stres.

Studiile efectuate de Charles Nemeroff și Paul Plotsky au arătat că aceste experiențe neplăcute de la începutul vieții duc la o exprimare sporită a genei responsabile de corticoliberină (CRH), hormonul eliberat de hipotalamus pentru a iniția reacția HHS. Despărțirea zilnică de mamă în primele două săptămâni este asociată la șobolan cu creșteri profunde și durabile ale exprimării ARN-ului mesager pentru CRH, nu doar la nivelul hipotalamusului, ci și la nivelul ariilor limbice, inclusiv în nucleul amigdalian și nucleul-pat al formațiunii stria terminalis (Meaney *et al.*, 1991; Nemeroff, 1996; Plotsky și Meaney, 1993).

Descoperirile oferite de biologie pe terenul teoriei atașamentului nu se opresc însă aici. Bruce McEwen, Robert Sapolsky și colegii lor au descoperit că mărirea concentrației de glucocorticoizi ce urmează despărțirii prelungite are efecte adverse asupra hipocampusului (McEwen și Sapolsky, 1995; Sapolsky, 1996). Există două tipuri de receptori pentru glucocorticoizi: tipul 1 (receptorii de aldosteron) și tipul 2 (receptorii de glucocorticoizi). Hipocampusul este una dintre puținele structuri ale organismului care are ambele tipuri! Ca urmare, stresul repetat (sau expunerea la niveluri ridicate de glucocorticoizi de-a lungul

mai multor săptămâni) provoacă atrofierea neuronilor hipocampului, reversibilă atunci când stresul sau expunerea la glucocorticoizi este întreruptă. Totuși, atunci când stresul sau expunerea la niveluri ridicate de glucocorticoizi se prelungește timp de luni sau chiar de ani întregi, se produc vătămări ireversibile și există o pierdere de neuroni la nivelul hipocampului. Așa cum putem anticipa pe baza rolului-cheie al hipocampului în memoria declarativă, atât atrofierea reversibilă, cât și vătămarea ireversibilă duc la o deteriorare semnificativă a memoriei. Acest deficit de memorie este detectabil la nivel celular; este vizibil în slăbirea unui proces numit potențare de lungă durată, un mecanism intrinsec care se consideră că este esențial pentru amplificarea conexiunilor sinaptice legate de învățare (McEwen și Sapolsky, 1995; Squire și Kandel, 1999) (Figura 3-3). Așadar, ceea ce poate părea inițial refulare se poate dovedi a fi de fapt amnezia autentică: lezarea sistemului cerebral de la nivelul lobului temporal medial.

Acest set de experimente are o importanță profundă pentru relația dintre procesele psihice inconștiente timpurii și procesele psihice conștiente de mai târziu. Stresul din perioada de început a vieții cauzat de despărțirea sugarului de mamă determină la sugar o reacție care este stocată în principal de sistemul memoriei procedurale, singurul sistem mnezic bine diferențiat de care dispune sugarul la începutul vieții sale, însă această acțiune a memoriei procedurale duce la un ciclu de modificări care deteriorează în ultimă instanță hipocampusul și, prin aceasta, duc la o modificare durabilă la nivelul memoriei declarative.

Acest model elaborat pe rozătoare are relevanță clinică directă. Pacienții cu sindrom Cushing produc glucocorticoizi în cantitate excesivă ca urmare a unei tumori a glandelor suprarenale, a glandei hipofize sau a acelei părți din hipotalamus ce controlează hipofiza. Starkman și colegii ei (1992) au studiat acești pacienți și au constatat că aceia care aveau boala de peste un an prezentau o atrofiere selectivă la nivelul hipocampului și pierderi concomitente de memorie. Se consideră că o atrofiere și pierdere de memorie similare survin și în cazul stresului posttraumatic. Bremner și colegii lui (1995, 1997) au constatat că pacienții cu PTSD corelat cu condițiile de război au deficite de memorie declarativă, precum și o reducere de 8% a volumului jumătății drepte a hipocampului (Figura 3-3). Aici, însă, atrofierea și pierderea de memorie nu sunt consecințe ale nivelului crescut de glucocorticoizi, ci se datorează altor mecanisme, din moment ce la acești pacienți nivelurile de glucocorticoizi sunt mai mici decât normalul.

În anii 1970, Sachar a arătat pentru prima dată că la nivelul axei hipotalamus-hipofiză a pacienților cu depresie survin fenomene similare (Sachar,

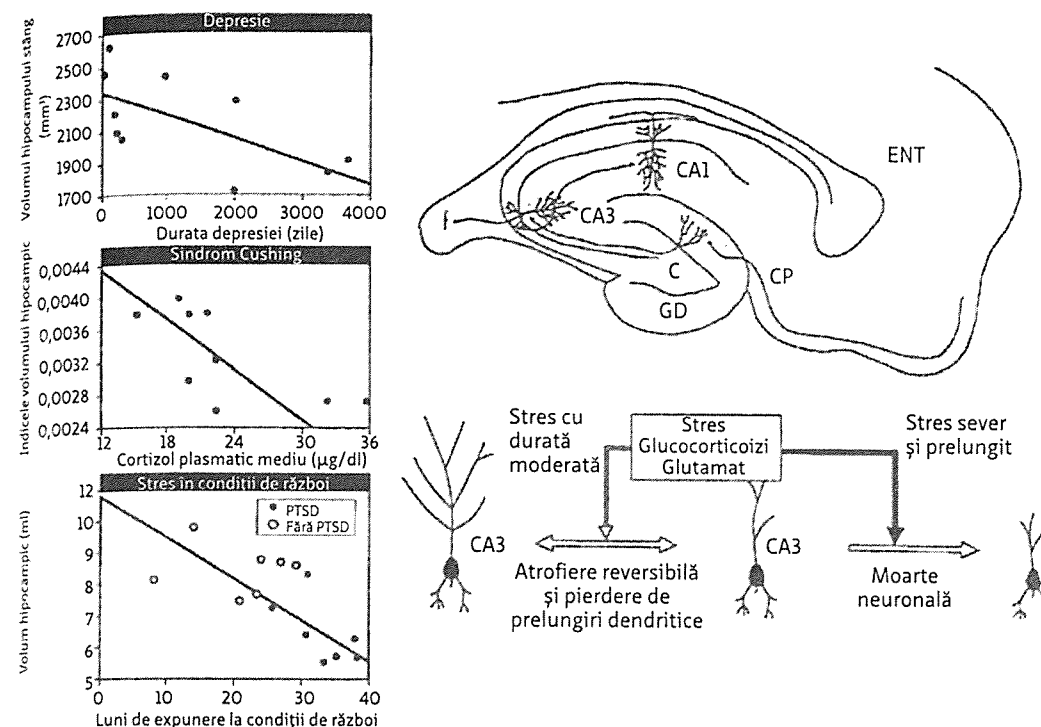


Figura 3-3. Rezumatul schematic al acțiunilor steroizilor suprarenali care afectează funcția hipocampului și modifică performanța cognitivă.

Stânga: Glucocorticoizii determinați de stres cauzează atrofiere cerebrală? Relația între volumul hipocampului și (sus) durata depresiei la indivizi cu antecedente de depresie majoră, (mijloc) amplexarea hipersecreției de cortizol la pacienții cu sindrom Cushing și (jos) durata expunerii la condiții de război în rândul veteranilor cu sau fără antecedente de tulburare de stres posttraumatic. Cortizol este un alt termen pentru glucocorticoidul uman hidro cortizon.

Dreapta (sus): Circuitele hipocampului sunt reprezentate ilustrându-se unele dintre conexiunile principale între cortexul entorhinal (ENT), cornul lui Amon (C) și girusul dințat (GD). f = fornix; cp = cale perforatoare; CA1 și CA3 sunt subregiuni ale hipocampului. (Jos): Stresul cu durată moderată, ce acționează atât prin glucocorticoizi, cât și prin aminoacizi excitatori (mai ales glutamat), cauzează atrofierea reversibilă a dendritelor apicale ale neuronilor piramidali din CA3; stresul sever și prelungit cauzează pierderea de celule piramidale, vizibilă mai ales în CA3, dar care se extinde și în CA1. Relația mecanică între atrofierea reversibilă și pierderea neuronală definitivă nu este cunoscută în prezent, deși sunt implicați atât glucocorticoizii, cât și aminoacizi excitatori.

Sursă: (Stânga): Reprodus după Sapolsky, R.M.: „Why Stress Is Bad for Your Brain”. *Science* 273: 749-750, 1996. Folosit cu permisiunea Asociației Americane pentru Progresul Științei. (Dreapta): Reprodus după McEwen, B.S., Sapolsky, R.M.: „Stress and Cognitive Function”. *Curr Opin Neurobiol* 5: 205-216, 1995. Folosit cu permisiunea Editurii Elsevier.

1976). Peste 50% dintre pacienții cu depresie au niveluri ridicate de glucocorticoizi. Studiile ulterioare au arătat că nivelul ridicat de glucocorticoizi este asociat cu o scădere a numărului receptorilor de glucocorticoizi și cu rezistența la suprimarea cortizolului cu ajutorul dexametazonei. Concordant cu datele obținute pe rozătoare, pacienții cu depresie prezintă o reducere semnificativă a volumului hipocampului și o pierdere crescută a memoriei declarative.

Nemeroff și colegii săi (analiză în Nemeroff, 1998) au constatat că secreția de CRH este mult sporită la pacienții deprimați. Acest lucru a sugerat ideea interesantă că, la pacienții deprimați, neuronii secretori de CRH de la nivelul creierului sunt hiperactivi. Concordant cu această idee, când CRH este injectat direct în sistemul nervos central al mamiferelor, el determină multe dintre semnele și simptomele depresiei, între care scăderea poftei de mâncare, modificarea activității sistemului nervos vegetativ, libidoul scăzut și perturbarea somnului. În lumina dovezii cum că experiențele de viață timpurii dificile cresc probabilitatea de a suferi de depresie sau de anumite tulburări de anxietate la vârsta adultă, Nemeroff a avansat ipoteza că această vulnerabilitate este mediată probabil de hipersecreția de CRH.

Aceste descoperiri vor avea probabil mai multe aplicații. Prima este elaborarea de modele animale tot mai rafinate pentru factorii care predispon la stres și depresie, modele care ne-ar putea permite să identificăm — la animalele de laborator și poate ulterior la oameni — genele care sunt activate de CRH și care predispon la anxietate. În al doilea rând, medicamentele care blochează acțiunile CRH asupra receptorilor săi din țesuturile-țintă s-ar putea dovedi utile pentru anumite tipuri de depresie. În sfârșit, la rezoluții mai mari, ar putea fi posibil să urmărim reacțiile terapeutice ale pacienților efectuând studii imagistice asupra hipocampului și văzând în ce măsură sunt oprite sau chiar inversate modificările anatomice și văzând cum se corelează reacțiile la psihoterapie cu nivelurile de CRH și glucocorticoizi.

5. Inconștientul preconștient și cortexul prefrontal

Până aici ne-am ocupat numai de inconștientul implicit. Cum stau lucrurile cu inconștientul preconștient, care se ocupă de toate amintirile și gândurile și care filtrează conștientul și refulatul sau inconștientul? Avem motive să credem că unele aspecte ale inconștientului preconștient sunt mediate de cortexul prefrontal. Argumentul cel mai puternic, poate, e implicarea cortexului prefrontal în aducerea unei varietăți de cunoștințe explicite în câmpul conștiinței.

Cortexul prefrontal asociativ are două funcții majore: integrează informațiile senzoriale și le corelează cu mișcările planificate. Deoarece cortexul prefrontal mediază aceste două funcții, se crede că este unul dintre substraturile anatomice ale acțiunilor orientate spre scop din cadrul planificării și raționării pe termen lung. Pacienții cu arii asociative prefrontale deteriorate au dificultăți în atingerea unor obiective realiste. Ca urmare, în multe cazuri, acești pacienți realizează prea puține în viață și comportamentul lor sugerează că au o capacitate diminuată de a planifica și organiza activități cotidiene (Damasio, 1996, 2005).

Pe parcursul ultimelor două decenii a devenit clar că acest cortex prefrontal servește, secundar, drept componentă a unui sistem ce slujește drept funcție critică de păstrare de scurtă durată a informațiilor, inclusiv a celor stocate în depozitele memoriei declarative. Această idee a reieșit din descoperirea faptului că leziunile la nivelul cortexului prefrontal determină un deficit specific al unei componente de scurtă durată a memoriei explicite, numită memorie de lucru. Psihologul cognitivist Alan Baddeley (1986), care a elaborat ideea *memoriei de lucru*, a avansat ipoteza că acest tip de memorie integrează percepțiile înregistrate moment de moment de-a lungul timpului, le repetă și le combină cu informații stocate despre experiențe, acțiuni sau cunoștințe din trecut. Acest mecanism mnezic este crucial pentru multe aspecte aparent simple ale vieții cotidiene: purtarea unei conversații, adunarea unei liste de cifre, conducerea mașinii. Ideea lui Baddeley a fost dezvoltată în experimente neurologice efectuate de Joaquin Fuster (1997) și Patricia Goldman-Rakic (1996), care au avansat primii ipoteza că anumite aspecte ale memoriei de lucru sunt reprezentate la nivelul cortexului asociativ prefrontal și că reamintirea oricărei informații explicite — reactualizarea de la nivelul preconștientului la nivelul conștientului — necesită memoria de lucru. Această descoperire a fost anticipată de faptul că, în condiționarea pe termen lung, stimulul necondiționat poate să activeze sistemul memoriei de lucru de la nivelul cortexului prefrontal dorso-lateral și, pe această cale, determină, deseori împreună cu hipocampusul, aducerea în conștient a procesului asociativ care, altfel, este procedural. Studiile clinice pe pacienți cu leziuni sugerează că la nivelul cortexului prefrontal par să fie reprezentate și anumite aspecte ale judecății morale; el ne guvernează capacitatea de a planifica în mod inteligent și responsabil (Damasio, 1996). Acest lucru invocă posibilitatea interesantă ca reamintirea cunoștințelor explicite să depindă de evaluarea adaptativă și realistă a informațiilor ce trebuie rememorate. În acest sens, cortexul prefrontal ar putea fi implicat, așa cum sugera

6. Orientarea sexuală și biologia pulsionilor

Freud concepea pulsionile ca pe componentele energetice ale psihicului. O pulsione, argumenta el, duce la o stare de tensiune sau excitație, pe care psihologii cognitivști o numesc acum stare motivațională. Stările motivaționale ne fac să acționăm cu scopul de a reduce tensiunea.

În perioada de început a carierei sale, influențat poate de Havelock Ellis (1901), Magnus Hirschfeld (1899) și Richard Krafft-Ebing (1901), Freud credea că orientarea sexuală a persoanei este înrădăcinată în mod semnificativ de procese de dezvoltare înnăscute și că, din punct de vedere constituțional, toți oamenii sunt bisexuali. Această bisexualitate constituțională era un factor-cheie în homosexualitatea masculină și feminină. Ulterior însă a ajuns să vadă orientarea sexuală ca pe o trăsătură dobândită. Freud (1905/2010) considera în mod specific homosexualitatea masculină ca pe un eșec al dezvoltării sexuale normale, o nereușită a copilului de sex masculin aflat în dezvoltare de a se desprinde în mod corespunzător dintr-o legătură sexuală intensă cu mama sa. Ca urmare, băiatul devenit adult se identifică cu mama și caută să joace rolul acesteia, într-o încercare de a re trăi relația care a existat între ei. Freud a postulat că eșecul băiatului de a se separa de mamă poate fi urmarea mai multor factori, între care o relație apropiată și constrângătoare cu o mamă posesivă și un tată slab, ostil sau absent. Din perspectiva celor trei stadii ale dezvoltării psihosexuale postulate de el, Freud vedea homosexualitatea masculină, cu accentul ei pe actul sexual anal, ca pe nereușita trecerii normale de la stadiul anal la cel genital. Homosexualitatea feminină era definită mai puțin clar în mintea lui Freud, dar o considera imaginea în oglindă a procesului descris de el în cazul bărbaților. Freud vedea totodată o componentă homosexuală latentă în apariția paranoiei, a alcoolismului și a dependenței de droguri.

Conceptiile lui Freud despre sexualitate au acum o vechime de cel puțin 50 ani, iar în unele cazuri, de 90 ani. Unele au fost abandonate de gândirea psihanalitică modernă, în mod lesne de înțeles, și toate au suportat modificări. Le redau nu pentru a-i face pe Freud sau comunitatea psihanalitică răspunzători de niște idei demodate, ci pentru a ilustra faptul că orice idee psihologică sau clinică privitoare la sexualitate, oricât de modernă, va fi aproape cu certitudine clarificată de o mai bună înțelegere biologică a identității de gen și a orientării

sexuale, chiar dacă deocamdată știm puține lucruri despre aceste aspecte. Pe măsură ce s-a ajuns la o acceptare mai deschisă a homosexualității de către societate în ansamblul ei, au existat la nivelul comunității homosexuale, al comunității psihanalitice și al societății discuții însușite cu privire la măsura în care orientarea sexuală este înnăscută sau dobândită. Observația lui Freud și a altor analiști că în amintirile unor bărbați homosexuali tații tind să apară ostili sau distanți, iar mamele, neobișnuit de apropiate a primit coroborări mai recente (LeVay, 1997). Totuși, alte studii sugerează că există o componentă genetică a orientării sexuale.

Aceasta este o arie complexă, deoarece genul genotipic, genul fenotipic, identitatea de gen și orientarea sexuală sunt distincte, dar intercorelate. Mai mult chiar, recunoașterea acestei complexități poate face ca termenii standard precum *bărbat*, *femeie*, *masculin* și *feminin* să fie imprecizi și să necesite corecții (Bell *et al.*, 1981).

Genul genotipic este determinat de gene, pe când genul fenotipic este definit de dezvoltarea organelor genitale interne și externe (Bell *et al.*, 1981; Gorski, 2000; Green, 1985). Identitatea de gen este mai subtilă și mai complexă și se referă la percepția subiectivă a propriului sex. În sfârșit, orientarea sexuală se referă la preferința în ce privește partenerii sexuali. Factorii care contribuie la diferitele aspecte ale genului nu sunt înțeleși pe deplin, dar îi aduc în discuție deoarece, din punct de vedere istoric, aceasta este o arie centrală în psihanaliză; totodată, din moment ce dihotomia natură-cultură este una cu care biologia s-a confruntat în repetate rânduri și pe care a clarificat-o câteodată, aceasta este o arie în care biologia ar putea aduce o contribuție distinctivă. Deși identitatea de gen și orientarea sexuală sunt complexe și au trăsături distinctiv umane și care ar putea foarte bine să nu se preteze la studierea pe animale de laborator, multe alte aspecte ale comportamentului sexual se aseamănă cu comportamentul de hrănire și adăpare — esențial pentru supraviețuire în asemenea măsură încât sunt conservate extrem de bine în rândul mamiferelor, implicând sisteme cerebrale și hormonale comune și chiar aspecte de comportament stereotip. Ca urmare, am învățat multe despre controlul neuronal al hormonilor sexuali și al comportamentului sexual de la animale de laborator precum șobolanii și șoarecii.

Dezvoltarea embrionară timpurie a gonadelor este identică la organisme masculine și feminine. Genul genotipic este determinat de setul de cromozomi sexuali ai individului: organisme feminine au doi cromozomi X, pe când cele masculine au un cromozom X și unul Y. Genul fenotipic masculin este determinat de o singură genă, numită factorul determinant al formării testiculelor, de

pe cromozomul Y. Această genă inițiază evoluția gonadelor incipiente bisexuale în testicule, care produc testosteron; în absența factorului determinant pentru formarea testiculelor, gonadele devin ovare și produc estrogen. Toate celelalte caracteristici sexuale fenotipice rezultă din efectele hormonilor gonadali asupra altor țesuturi. De un interes deosebit pentru biologi și psihanaliști deopotrivă este faptul că dimorfismul sexual se extinde la nivelul creierului și, deci, al comportamentului.

Comportamentul indivizilor de sex masculin și feminin diferă chiar și înainte de pubertate. Cum numeroase aspecte ale sexualității s-au conservat la toate mamiferele, comportamentele sexuale relevante pentru sexualitatea umană pot fi studiate la primate și chiar la rozătoare. Maimuțele-mascul tinere se implică mai mult în jocuri de tip hârjoneală decât maimuțele-femelă, diferență corelată cu nivelul de testosteron. Fetele din specia umană care au fost expuse prenatal la niveluri neobișnuit de mari de hormoni androgeni ca urmare a hiperplaziei suprarenale congenitale preferă aceleași jocuri ca băieții (Gorski, 1996, 2000; Schiavi *et al.*, 1988). Pare probabil ca diferențele dintre sexe în privința comportamentului de joc al copiilor să fie influențate cel puțin parțial de efectele organizatoare ale nivelului de hormoni androgeni prenatali.

Nivelul de testosteron are și alte efecte spectaculoase asupra comportamentului (Gladue și Clemens, 1978; Gorski, 1996; Imperato-McGinley *et al.*, 1991; Knobil și Neil, 1994). Ajunși la vârsta adultă, șobolanii masculi castrați la naștere sau anterior nașterii nu prezintă comportamentul de încălecare tipic pentru masculi în prezența femelelor receptive, chiar și atunci când li se administrează testosteron. În plus, dacă acestor șobolani li se administrează estrogen și progesteron la vârsta adultă, imitându-se astfel mediul hormonal al femelelor de șobolan adulte, ei prezintă postura sexuală receptivă tipică pentru femelele în călduri. În cazul în care castrarea este efectuată la câteva zile după naștere, nu se produce niciunul din aceste efecte. Așadar, la fel ca deprinderile percep-tive și coordonarea motorie, comportamentul tipic pentru sex este organizat într-o perioadă critică, perinatală, deși comportamentul propriu-zis este observabil abia mult mai târziu.

Diferențele de comportament între sexe, în măsura în care exprimă diferențe de funcționare cerebrală, trebuie să rezulte cel puțin parțial din diferențe între sexe la nivelul structurii sistemului nervos central. O posibilă localizare anatomică a acestor diferențe este hipotalamusul, care răspunde de comportamentul sexual, ca și de diferite alte pulsioni homeostatice (pentru o analiză, vezi Knobil și Neil, 1994). Stimularea electrică a hipotalamusului la maimuțe Rhesus și la șobolani activi generează un comportament sexual tipic pentru sexul

respectiv (Perachio *et al.*, 1979). Biologii au găsit o diferență izbitoare ținând de dimorfismul sexual la nivelul ariei preoptice mediale a hipotalamusului la rozătoare (Allen și Gorski, 1992; Allen *et al.*, 1989). Aici există patru grupuri funcționale de neuroni — cu funcție deocamdată necunoscută —, numiți nucleii interstițiali ai hipotalamusului anterior (NIHA-1 până la NIHA-4). Unul dintre acești nuclei, NIHA-3, este de cinci ori mai mare la șobolanul mascul decât la femelă. Numeroase celule din acest nucleu mor în timpul dezvoltării femelelor; aceste celule sunt salvate la puii masculi de testosteronul din circulația sangvină și pot fi salvate la femele prin injecții cu testosteron într-un interval critic al dezvoltării (Davis *et al.*, 1996; Dodson și Gorski, 1993).

Există de asemenea dimorfisme sexuale marcate prin grosimea diferitelor regiuni ale cortexului cerebral la șobolan. Spre exemplu, la mascul există o asimetrie mai mare: grosimea jumătății stângi a cortexului unui șobolan mascul este mai mare decât cea a jumătății drepte. Ca urmare, poate, extremitatea posterioară a corpului calos conține mai mulți neuroni la femelă. Alte regiuni cerebrale prezintă și ele dimorfisme sexuale și fără îndoială că se vor mai găsi și altele.

Determinarea unei baze biologice a genului genotipic și fenotipic ridică întrebarea: care este baza biologică a orientării sexuale? În primul rând, este evident că, așa cum dezvoltarea genului este multifactorială, și etiologia orientării sexuale trebuie să fie multifactorială; este probabil determinată de hormoni, gene și factori ai mediului. Aproape sigur, o trăsătură comportamentală ca orientarea sexuală nu este determinată de o singură genă, o singură modificare la nivelul unui hormon sau al structurii cerebrale sau o singură experiență de viață. Fără îndoială, progresul continuu al studiilor asupra trăsăturilor cu dimorfism sexual îi va ajuta pe psihanaliști să înțeleagă mai bine identitatea de gen și orientarea sexuală.

Studiile anatomice asupra orientării sexuale se află abia la început și vom avea nevoie de mult mai multe informații înainte să putem avea încredere în descoperirile publicate cu privire la diferențele anatomice. Acestea ar trebui considerate deocamdată posibilități interesante. Simon LeVay (1991, 1997) a obținut creiere de bărbați homosexuali și bărbați presupuși heterosexuali, decedați cu toții din cauza SIDA, și creiere de femei. NIHA-3, cel mai proeminent dintre nucleii cu dimorfism sexual din hipotalamusul șobolanilor, era în medie de două până la trei ori mai mare la bărbații presupuși heterosexuali decât la femei. Totuși, la bărbații homosexuali, NIHA-3 avea în medie aceleași dimensiuni ca la femei. Nu s-au constatat diferențe între grupuri la nivelul nici unui dintre ceilalți nuclei NIHA. Pe lângă problemele potențiale legate de eșantionul

studiat, pe baza observațiilor lui LeVay nu se poate spune dacă diferențele structurale sunt prezente la naștere și dacă îi influențează pe bărbați să devină homosexuali sau heterosexuali sau dacă dimorfismul este rezultatul diferențelor de comportament sexual. Însă cu o eșantionare mai bună și cu îmbunătățirea tehnicilor de imagistică cerebrală ar putea fi posibil să răspundem la aceste întrebări.

Allen și Gorski (1992) au descris încă o diferență între bărbații homosexuali și cei heterosexuali la nivelul comisurii anterioare, o cale neuronală ce leagă cele două emisfere cerebrale și care este în general mai mare la femei decât la bărbați. Allen și Gorski au constatat că, în medie, comisura anterioară este mai mare la bărbații homosexuali decât la cei heterosexuali. De fapt, este chiar mai mare la bărbații homosexuali decât la femei (vezi și Zhou *et al.*, 1995).

O altă chestiune abordată în prezent este caracterul moștenit sau dobândit al orientării sexuale (Bailey și Pillard, 1991; Bailey *et al.*, 1993; Dörner *et al.*, Eckert *et al.*, 1986; Hamer *et al.*, 1993; Pillard și Weinrich, 1986; Whitman *et al.*, 1993). Orientarea sexuală pare a fi influențată de gene și această influență este, așa cum ne-am putea aștepta, complexă. Orientarea sexuală e o trăsătură ce se transmite în familie. Dacă un individ de sex masculin este homosexual, șansele ca fratele geamăn să fie homosexual cresc substanțial. În cazul gemenilor mono-zigoți, indivizi identici genetic, rata concordanței este de 50%. Pentru gemenii dizigoți, rata concordanței este de circa 25%. Prin contrast, la nivelul populației generale, incidența homosexualității masculine este mai mică de 10%. În cazul homosexualității feminine, relația genetică este mai slabă — circa 30% din gemenele monozigote și circa 15% din gemenele dizigote. Aceste cifre par în linii mari similare cu cele pentru alte trăsături complexe, fapt care arată că intervin atât factori genetici, cât și factori negenetici importanți.

Toate acestea sunt constatări inițiale și relevanța lor pentru diferite grupuri de oameni, heterosexuale și homosexuale, este încă pusă la îndoială. Avem însă la dispoziție metode de a stabili dacă există sau nu diferențe anatomice semnificative între oamenii cu orientare sexuală diferită. După cum am sugerat mai sus, oricare dintre rezultate ar trebui să influențeze în mare măsură gândirea psihanalitică în ce privește dinamica orientării sexuale.

7. Rezultatul psihoterapiei și modificările structurale la nivelul creierului

Studiile recente pe animale de laborator indică faptul că memoria de lungă durată duce la modificări în exprimarea genelor și la modificări anatomice

ulterioare la nivelul creierului. Modificările anatomice cerebrale apar de-a lungul întregii vieți și este probabil să modeleze aptitudinile și caracterul individului. Reprezentarea părților corpului în ariile senzoriale și motorii ale scoarței cerebrale depinde de folosirea lor și, prin aceasta, de experiența particulară a individului. Edward Taub și colegii săi au scanat creierele unor cântăreți la instrumente cu coarde. În timpul interpretării, aceștia sunt implicați permanent în mișcări manuale agile. Degetele arătător, mijlociu, inelar și mic ale mâinii stângi, care au contact cu coardele, sunt manipulate individual, pe când degetele mâinii drepte, care mișcă arcușul, nu exprimă la fel de multe mișcări diferențiate, organizate în tipare. Tehnicile imagistice cerebrale au arătat cum creierul acestor muzicieni se deosebește de creierul nonmuzicienilor. Mai concret, reprezentarea corticală a degetelor de la mâna stângă (însă nu și de la dreapta) era mai mare la muzicieni (pentru analiză, vezi Ebert *et al.*, 1995; Squire și Kandel, 1999) (Figura 3-4).

Modificările structurale de acest fel se obțin cu mai mare ușurință în anii de la începutul vieții. Astfel, Johann Sebastian Bach a fost Bach nu doar pentru că avea genele potrivite, ci și, probabil, pentru că a început să-și exerseze abilitățile muzicale la o vârstă când creierul său era cel mai susceptibil de a fi modificat de experiență. Taub și colegii săi au constatat că muzicienii care au învățat să cânte la un instrument înaintea vârstei de 12 ani aveau reprezentări cerebrale mai mari ale degetelor de la mâna stângă, mâna importantă în interpretare, decât cei care începuseră mai târziu în viață (Figura 3-4) (Ebert *et al.*, 1995).

Aceste considerații ridică o întrebare centrală pentru psihanaliză: terapia funcționează în această manieră? Dacă da, unde se produc schimbările determinate de psihoterapie? Modificările structurale induse terapeutic se produc în aceleași locații modificate de tulburarea psihică sau modificările induse terapeutic sunt modificări compensatorii independente, care apar în alte regiuni corelate?

Modificările durabile la nivelul funcționării psihice presupun modificarea exprimării genelor (Ebert *et al.*, 1995; Squire și Kandel, 1999). Așadar, când studiem modificările specifice subiacente stărilor psihice persistente, normale și perturbate deopotrivă, ar trebui să cercetăm și exprimarea modificată a genelor. Cum duce exprimarea modificată a genelor la modificarea durabilă a unui proces psihic? Studiile pe animale asupra modificării exprimării genelor asociată cu învățarea arată că respectivele modificări sunt urmate de schimbări la nivelul tiparului conexiunilor între celulele nervoase, în unele cazuri fiind vorba despre apariția și retragerea conexiunilor sinaptice.

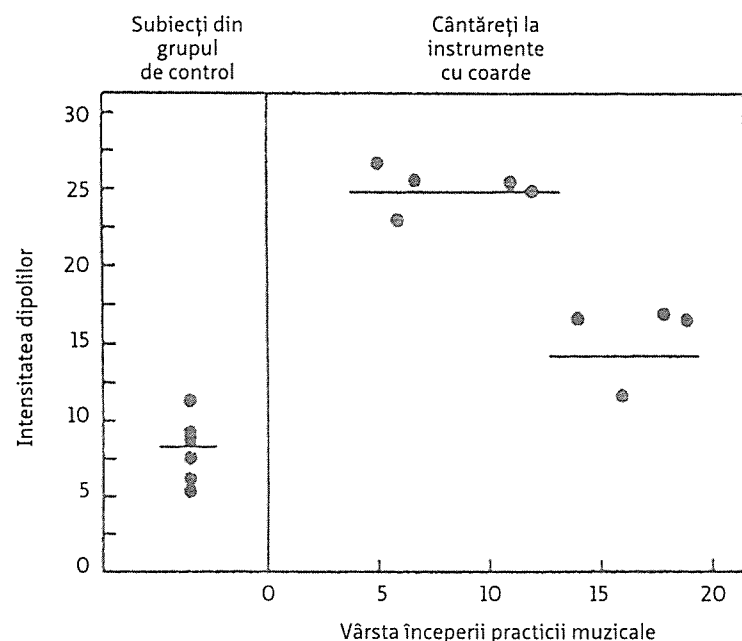


Figura 3-4. Dimensiunile mai mari ale reprezentării corticale a degetului mic al mâinii stângi la cântăreții la instrumente cu coarde, față de nonmuzicieni.

Figura arată dimensiunile reprezentărilor corticale măsurate prin encefalografie magnetică sub forma intensității dipolilor, care se consideră a fi un indicator al activității neuronale totale. În rândul cântăreților la instrumente cu coarde, cei care au început practica muzicală înaintea vârstei de 13 ani au o reprezentare mai mare decât cei care au început mai târziu. Liniile orizontale indică media.

Sursă: Bazat pe Ebert *et al.*, 1995, cu modificările aduse de Squire, L.R. și Kandel, E.R. în: *Memory: From Mind to Molecules*. New York: Scientific American Library, 2000. Figura a fost reprodusă cu permisiunea Scientific American Inc.

E uimitor să ne gândim că, în măsura în care psihanaliza reușește să determine schimbări durabile în atitudini, obiceiuri și comportament conștient și inconștient, o face determinând modificări ale exprimării genelor care determină modificări structurale la nivelul creierului. Ne aflăm în fața posibilității interesante ca, pe măsură ce tehnicile de imagistică a creierului se îmbunătățesc, ele să poată fi întrebuințate nu numai pentru diagnosticarea diferitelor boli nevrotice, ci și pentru monitorizarea progresului psihoterapiei.

8. Psihofarmacologia și psihanaliza

Încă din anul 1962, Mortimer Ostow, psihanalist cu studii de neurologie care nutrea un vechi interes față de relația dintre neurobiologie și psihanaliză (Ostow, 1954a, 1954b), a arătat utilitatea folosirii medicamentelor pe parcursul psihanalizei (Ostow, 1962). A argumentat chiar că, pe lângă valoarea ei terapeutică, intervenția farmacologică poate servi drept instrument biologic pentru investigarea unor aspecte ale funcționării afective. Ostow a observat că unul dintre principalele efecte ale agenților psihofarmacologici este cel asupra afectului, fapt care l-a făcut să argumenteze că, deseori, afectul este un factor determinant mai important al comportamentului și al bolii decât ideea sau interpretarea conștientă. Ideea o întărește pe cea formulată de Sander, Stern și „Grupul de studiu Boston pentru procesul schimbării” privind importanța crescută a afectului inconștient în raport cu *insight*-ul intuitiv conștient și subliniază încă o dată importanța schimbărilor la nivelul cunoștințelor procedurale inconștiente (cum ar fi cele care se produc în momentele încărcate de sens la care m-am referit mai sus) ca indicatori ai progresului terapeutic, indicatori pe care grupul de la Boston îi consideră la fel de importanți ca *insight*-ul conștient. Atât argumentele lui Ostow, cât și cele ale grupului de la Boston arată clar că modificările la nivelul reprezentărilor interne inconștiente ale pacienților pot fi benefice pentru progres chiar și fără să devină conștiente. Poate că în aceste cazuri inconștientul este mai important decât a estimat însuși Freud! Așadar, ideea care se desprinde din studiul lui Ostow cu privire la acțiunea agenților farmacologici asupra procesului psihanalitic reiterează ideile lui Sander și Stern, care subliniază faptul că progresul în psihoterapie are o componentă procedurală importantă și că o mare parte din ceea ce se petrece în terapie nu trebuie să aibă legătură directă cu *insight*-ul.

Este necesar un dialog autentic între biologie și psihanaliză dacă vrem să ajungem la o înțelegere coerentă a minții

Așa cum am arătat mai devreme, majoritatea biologilor cred că psihicul va reprezenta pentru secolul al XXI-lea ce a reprezentat gena pentru secolul XX. Am discutat pe scurt cum este probabil să contribuie științele biologice în general și neuroștiința cognitivă în particular la o înțelegere mai profundă a mai multor probleme-cheie din psihanaliză. O problemă ridicată deseori este

130 aceea că abordarea neurobiologică a problematicii psihanalitice va reduce conceptele psihanalitice la unele neurobiologice. Dacă s-ar întâmpla acest lucru, psihanaliza ar fi privată de textura și bogăția ei esențială și caracterul terapiei ar fi modificat. O astfel de reducere nu e doar indezirabilă, ci de-a dreptul imposibilă. Obiectivele psihanalizei, ale psihologiei cognitive și ale neuroștiințelor se suprapun, dar nu sunt în niciun caz identice. Cele trei discipline au perspective și scopuri diferite și vor converge numai în privința anumitor chestiuni critice.

Rolul biologiei în acest demers este cel de a ilumina acele direcții cu cele mai mari șanse de a oferi revelații mai profunde cu privire la anumite procese paradigmatic specific. Punctul forte al biologiei constă în modul ei riguros de gândire și în profunzimea analizei. Cunoștințele despre ereditate, reglare genetică, celulă, diversitatea anticorpilor, dezvoltarea organismului și a creierului și generarea comportamentului s-au extins foarte mult pe măsură ce biologia a sondat în tot mai mare profunzime dinamica moleculară a proceselor vitale. Punctele forte ale psihanalizei constau în aria ei de cuprindere și în complexitatea problematicii pe care o abordează, iar biologia nu le poate diminua. Așa cum medicina a oferit de nenumărate ori o direcție biologiei, iar psihiatria a oferit-o neuroștiințelor, și psihanaliza poate servi drept profesor abil și cu orientare realistă pentru înțelegerea sofisticată a complexului minte-creier.

În ultima jumătate de secol am văzut în repetate rânduri unificări de succes pe terenul științelor biologice, fără ca disciplinele de bază să dispară. Spre exemplu, genetica clasică și biologia moleculară s-au contopit într-o disciplină comună, genetica moleculară. Știm acum că trăsăturile descrise de Gregor Mendel și genele aflate în anumiți loci pe care le-a descris Thomas Hunt sunt segmente ale dublului helix de ADN. Această descoperire ne-a permis să înțelegem cum se replică genele și cum controlează ele funcționarea celulară. Aceste descoperiri au revoluționat biologia, însă nu au dus nicidecum la abolirea disciplinei geneticii. Din contră, dat fiind faptul că așteptăm ca secvența genomului uman să fie descifrată complet în anul 2003, genetica prosperă. Ea a folosit marile descoperiri ale biologiei moleculare, le-a aplicat eficient propriilor obiective și a mers mai departe. La fel va fi și cu psihanaliza.

Întrevedem începuturile unui dialog?

131

După cum am văzut, biologia ar putea să-i fie utilă psihanalizei în două moduri: conceptual și experimental. De fapt, începem deja să vedem semne de progres conceptual. O serie de institute psihanalitice sau cel puțin o serie de practicieni din domeniul psihanalizei s-au luptat să dea psihanalizei mai multă rigoare și s-o alinieze mai mult la biologie. Freud a adus argumente în favoarea acestei poziții la începutul carierei sale. Mai recent, Mortimer Ostow de la Proiectul de neuroștiințe al Institutului Psihanalitic New York și David Olds și Arnold Cooper de la Institutul Columbia (Olds și Cooper, 1997), precum și alții din întreaga țară au exprimat idei similare celor pe care le conturez aici.

Timp de mulți ani, Asociația pentru Medicină Psihanalitică de la Columbia și Institutul Psihanalitic New York, ca să dau doar două exemple, au înființat (cu ajutorul colegului meu James H. Schwartz) centre psihanalitice care abordează domenii de interes comune psihanalizei și neuroștiințelor, între care conștiința, procesarea inconștientă, memoria autobiografică, visul, afectele, motivația, dezvoltarea psihică a sugarului, psihofarmacologia și etiologia și tratarea bolilor psihice. În broșura actuală a Institutului Psihanalitic New York se pot citi următoarele:

Explozia de noi descoperiri cu privire la numeroase probleme de interes vital pentru psihanaliză trebuie să fie integrată în maniere semnificative cu conceptele și metodele mai vechi, la fel cum s-a petrecut și cu înfloritoarele tehnologii de cercetare și cu tratamentele farmacologice. În mod similar, specialiștii în neuroștiințe care explorează problemele complexe ale subiectivității umane pentru prima oară au multe de învățat dintr-un secol de investigație psihanalitică. (Institutul Psihanalitic din New York, 1999)

Așadar, psihanalizii încep să învețe despre neuroștiințe și psihofarmacologie, un palpitant pas înainte, un pas ce ar trebui să ducă, pe termen lung, la o nouă programă de studiu pentru clinicianul psihanalist.

Ca urmare a acestor eforturi, au existat unele progrese în ce privește al doilea rol al biologiei, cel experimental. Mai mulți investigatori au sesizat posibilitatea incitantă de a contopi experimental psihanaliza și biologia. Cele mai laudabile sunt încercările importante ale lui Karen Kaplan-Solms și Mark Solms de a delimita sisteme anatomice cerebrale care sunt relevante pentru psihanaliză prin studierea modificării funcționării psihice a pacienților cu leziuni cerebrale (Kaplan-Solms și Solms, 2000). Kaplan-Solms și Solms cred că puterea psihanalizei derivă din capacitatea ei de a investiga procesele psihice dintr-o perspectivă subiectivă. Totuși, arată ei, tocmai acest punct forte este și

132 marele ei punct slab. Fenomenele subiective nu se pretează cu ușurință la analiza empirică obiectivă. Trebuie să elaborăm modalități creative de a studia fenomene subiective. Ca urmare, acești investigatori argumentează că numai punând în legătură gândirea psihiatrică cu fenomenele neurobiologice obiective, ca în cazul modificărilor de personalitate ulterioare leziunilor cerebrale focale, se pot desprinde corolare empirice ale constructelor elaborate subiectiv ale psihanalizei. În mod similar, există tradiția importantă și de lungă durată a activității lui Howard Shevrin, care a corelat percepția stimulilor subliminali și supraliminali cu potențialele de eveniment de la nivelul creierului, într-o încercare de a analiza aspecte ale proceselor psihice inconștiente (Shevrin, 1998; Shevrin *et al.*, 1996).

Aceste începuturi sunt extrem de încurajatoare. Dar pentru ca psihanaliza să înregistreze o revigorare, va trebui ca restructurarea ei conceptuală să fie oglindită de modificări instituționale. Pentru ca biologia să fie utilă, două aspecte ale psihanalizei necesită o atenție deosebită: rezultatul terapeutic și rolul institutelor psihanalitice.

Evaluarea eficienței psihanalizei

Ca modalitate terapeutică, psihanaliza nu mai este practică pe scară la fel de largă cum era acum 50 de ani. Jeffrey (1998) afirmă că numărul pacienților care fac apel la psihanaliză a scăzut constant cu 10% pe an de-a lungul ultimilor 20 de ani, după cum a scăzut și numărul psihiatrilor înzestrați care se înscriu pentru formare la institutele psihanalitice. Acest declin este dezamăgitor, deoarece terapia psihanalitică pare să fi dobândit o orientare mai realistă și, ca urmare, are șanse mai mari de a fi eficace. În ultimele câteva decenii, psihanaliza a abandonat în bună măsură obiectivele lipsite de realism ale anilor 1950, când încerca să trateze singură autismul, schizofrenia și tulburarea bipolară gravă, boli pentru care avea de oferit prea puțin sau nimic. În prezent, se consideră că psihanaliza are cel mai mare succes în cazul oamenilor cu tulburări de personalitate nepsihotice, oameni cu deficite majore în a munci eficient sau în a avea relații satisfăcătoare și care vor să dobândească modalități mai bune de a-și gestiona viața. Un număr substanțial dintre acești pacienți suferă de tulburare de personalitate borderline, cu tulburări afective concomitente. În aceste cazuri, psihanaliza și psihoterapia de orientare psihanalitică sunt considerate a fi un adjuvant important al farmacoterapiei (vezi Friedman *et al.*, 1998, pentru distribuția pacienților tratați psihanalitic). Ca

133 urmare a acestei focalizări mai înguste asupra pacienților care nu suferă de psihoze, psihanaliza și terapia de orientare psihanalitică ar putea fi, în cele mai bune mâini, mai eficiente în prezent decât oricând.

Îmi vine în minte descrierea extraordinară făcută de Kay Jamison (1996) tulburării maniaco-depresive de care suferea și reacției eficiente la combinația de medicație cu litiu și psihoterapie:

În acest punct al existenței mele nu mă pot imagina ducând o viață normală fără să iau litiu și fără să fi beneficiat de efectele psihoterapiei. Litiul îmi preîntâmpină seducătoarele, dar dezastruoasele perioade euforice, îmi reduce stările depresive, alungă călții și ceața din gândirea mea dezordonată, mă încetinește, mă îmblânzește, mă împiedică să-mi distrug cariera și relațiile, mă ține departe de spitale, mă ține în viață și face psihoterapia posibilă. Psihoterapia, însă, vindecă, inefabil. Face ordine în confuzie, ține în frâu ideile și sentimentele terifiante, îmi redă un grad de control, de speranță și de putință de a învăța din toate acestea. Pastilele nu pot să te aducă și nici nu te aduc înapoi la realitate pas cu pas; ele nu fac decât să te repună pe direcție cu capul înainte, împleticindu-te și cu viteză mai mare decât poți suporta câteodată. Psihoterapia e un sanctuar; e un câmp de luptă; e un loc în care am fost psihotică, nevrotică, în culmea fericirii, confuză și incredibil de disperată. Dar e întotdeauna locul în care am crezut sau am învățat să cred că într-o bună zi aș putea fi capabilă să mă descurc cu toate astea.

Nicio pastilă nu mă poate ajuta să mă confrunt cu problema dată de faptul că nu vreau să iau pastile; la fel, psihoterapia, oricât de multă, nu poate, singură, să-mi preîntâmpine stările maniacale și depresive. Am nevoie de amândouă. E ciudat să-ți datorezi viața pastilelor, propriilor tale ciudățenii și tenacității și acestei relații unice, stranie și în ultimă instanță profunde, numită psihoterapie.

Date fiind aceste progrese, de ce nu mai prosperă practica psihanalitică? Declinul în folosirea terapiei psihanalitice poate fi atribuit în principal unor cauze din afara psihanalizei: proliferarea diferitelor forme de psihoterapie de scurtă durată (aproape toate fiind derivate în măsură mai mare sau mai mică din psihanaliză), apariția farmacoterapiei și impactul economic al îngrijirii dirijate (*managed care*). Dar o cauză importantă derivă din psihanaliza însăși. La un secol plin de la înființare, psihanaliza încă nu a făcut efortul necesar pentru a obține dovezi obiective cu care să convingă tot mai sceptica profesie medicală că este o modalitate terapeutică mai eficientă decât un placebo. Așadar, spre deosebire de diferitele forme de terapie cognitivă și de alte psihoterapii, pentru care există acum dovezi obiective convingătoare — atât ca terapii de sine stătătoare, cât și ca adjuvante-cheie pentru farmacoterapie —, în momentul de față încă nu există dovezi convingătoare, dincolo de impresiile subiective, că psihanaliza dă rezultate mai bune decât terapiile de alte orientări

sau decât un placebo (Bachrach *et al.*, 1991; Cooper, 1995; Doidge, 1997; Fonagy, 1999; Kantrowitz, 1993; Roth și Fonagy, 1996; Seligman, 1995; Weissman și Markowitz, 1994; Weissman *et al.*, 1979).

Nereușita psihanalizei de a furniza dovezi obiective ale eficacității sale ca terapie nu mai poate fi tolerată. Psihanaliștii trebuie să fie convinși de concepția realistă și critică a lui Arnold Cooper (1995):

În măsura în care psihanaliza ridică pretenția de a fi o metodă de tratament, suntem atrași, fie că e bine sau rău, în orbita științei, și atunci nu putem evita obligația cercetării empirice. Atât timp cât formăm practicieni care sunt membri ai unei profesii și percep un onorariu pentru serviciile lor, avem datoria de a studia ce facem și cum ne afectăm pacienții.

Așa cum arată Cooper, mai multe dintre studiile majore concepute inițial pentru a evalua eficiența terapiei — studiul lui Wallerstein (1995) și studiile rezumate de Kantrowitz (1993) și de Bachrach (1995) — și-au abandonat țelul pe termen lung, înlocuindu-l cu un obiectiv mai accesibil, pe termen scurt, fără legătură cu rezultatul. În ciuda costului și a complexității lor, studiile riguroase asupra eficienței, în comparație cu psihoterapiile de scurtă durată de alte orientări și cu placebo, trebuie să se afle în fruntea oricărei liste a priorităților dacă vrem ca psihanaliza să continue să fie o opțiune terapeutică recunoscută.

Un Raport Flexner pentru institutele psihanalitice?

Pasul mult mai dificil însă constă în a merge dincolo de aprecierea biologiei și a avea un mic colectiv de cercetători cu normă întreagă, cu scopul de a crea pe teritoriul psihanalizei un climat intelectual care să ofere unui număr important de psihanalisti competențe tehnice în domeniul neuroștiinței cognitive și să le trezească dorința de a-și testa propriile idei prin metode noi. Provocarea la adresa psihanalizatorilor este aceea de a deveni participanți activi în dificila încercare comună a biologiei și psihologiei, inclusiv a psihanalizei, de a înțelege mintea umană. Dacă este ca această transformare a climatului intelectual psihanalitic să se producă, și eu cred că trebuie să se producă, institutele psihanalitice în sine trebuie să devină din școli vocaționale — ghilde, am putea spune — centre de cercetare și știință.

La cumpăna dintre secolele XX și XXI, institutele psihanalitice din SUA seamănă cu facultățile de medicină exclusiviste care populau această țară la începutul anilor 1900. La începutul secolului trecut, în Statele Unite s-a produs o mare proliferare a facultăților de medicină — 155 cu totul —, majoritatea lor

neavând laboratoare pentru predarea științelor fundamentale. La aceste facultăți, studenții învățau de la medici cu practică privată care erau deseori ocupați cu cabinetele lor.

Pentru a rezolva această problemă, Fundația Carnegie i-a cerut lui Abraham Flexner să studieze educația medicală din Statele Unite. Raportul Flexner, care a fost finalizat în 1910, sublinia faptul că medicina este o profesie cu baze științifice și necesită studii structurate atât în domeniul științelor fundamentale, cât și în cel al aplicațiilor acestora în medicina clinică (Flexner, 1910). Pentru promovarea unei educații de calitate, Raportul Flexner recomanda limitarea facultăților de medicină din această țară la cele care făceau parte dintr-o universitate. Ca urmare a raportului, multe facultăți inadecvate au fost închise și s-au stabilit standarde de încredere pentru educația medicală și pentru practicarea medicinei. Ca să revină la fosta ei vigoare și să aducă o contribuție importantă la înțelegerea viitoare a psihicului, psihanaliza trebuie să examineze și să restructureze contextul conceptual în care își desfășoară activitatea științifică și să elaboreze o modalitate mai critică de formare a psihanalizatorilor viitorului. Așadar, psihanaliza ar putea avea nevoie, pentru a supraviețui ca forță intelectuală în secolul al XXI-lea, de un demers similar Raportului Flexner pentru institutele psihanalitice.

Ceea ce ne-a atras pe mulți dintre noi spre psihanaliză la sfârșitul anilor 1950 și începutul anilor 1960 a fost curiozitatea ei îndrăzneată — zelul ei iscoditor. Personal, am fost atras de studierea memoriei din perspectivă neurobiologică deoarece consideram că memoria este esențială pentru înțelegerea mai profundă a psihicului, iar acest interes mi-l trezise psihanaliza. Să sperăm că entuziasmul și succesul biologiei actuale vor reaprinde curiozitatea exploratoare a comunității psihanalitice și că disciplina unificată alcătuită din neurobiologie, psihologie cognitivă și psihanaliză va ajunge la o nouă înțelegere, mai profundă, a psihicului.

Mulțumiri

Pe parcursul documentării pentru acest articol, am beneficiat de pe urma unor discuții revelatorii cu Marianne Goldberger, care a venit cu unele comentarii critice la versiunea inițială a acestui material. În plus, mi-au fost de ajutor sugestiile oferite de Nancy Andreasen, Mark Barad, Robert Glick, Jack Gorman, Myron Hofer, Anton O. Kris, Charles Nemeroff, Russell Nichols, David Olds,

Mortimer Ostow, Chris Pittenger, Stephen Rayport, Michael Rogan, James Schwartz, Theodore Shapiro, Mark Solms, Anna Wolff și Marc Yudkoff.

Bibliografie

- Ader, R., Grotta, L.J.: Effects of early experience on adrenocortical reactivity. *Physiol Behav* 4: 303–305, 1969
- Agid, O., Shapira, B., Zislin, J. *et al.*: Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 4: 163–172, 1999
- Allen, L.S., Gorski, R.A.: Sexual orientation and size of the anterior commissure in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 7199–7202, 1992
- Allen, L.S., Hines, M., Shryne, J.E., *et al.*: Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosci* 9: 497–506, 1989
- Bachrach, H.M.: The Columbia Records Project and the evolution of psychoanalytic outcome research, în *Research in Psychoanalysis: Process, Development, Outcome*. Coord. Shapiro, T., Emde, R.N. Madison, CT, International Universities Press, 1995, pp 279–297
- Bachrach, H.M., Galatzer-Levy, R., Skolnikoff, A., *et al.*: On the efficacy of psychoanalysis. *J Am Psychoanal Assoc* 39: 871–916, 1991
- Baddeley, A.: *Working Memory*. New York, Oxford University Press, 1986
- Bailey, J.M., Pillard, R.C.: A genetic study of male sexual orientation. *Arch Gen Psychiatry* 48: 1089–1096, 1991
- Bailey, J.M., Pillard, R.C., Neale, M.C., *et al.*: Heritable factors influence sexual orientation in women. *Arch Gen Psychiatry* 50: 217–223, 1993
- Bell, A.P., Weinberg, M.S., Hammersmith, S.K.: *Sexual Preference: Its Development in Men and Women*. New York, Simon & Schuster, 1981
- Boring, E.G.: *A History of Experimental Psychology*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1950, p 713
- Boston Process of Change Study Group: Interventions that effect change in psychotherapy: a model based on infant research. *Infant Ment Health J* 19: 277–353, 1998
- Bowlby, J.: Grief and mourning in infancy and early childhood. *Psychoanal Study Child* 15: 9–52, 1960
- Bowlby J.: *Attachment and Loss*, Vol. 1, 2. New York, Basic Books, 1969, 1973
- Breiter, H.C., Etcoff, N.L., Whalen, P.J., *et al.*: Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17: 875–887, 1996
- Bremner, J.D., Randall, P., Scott, T.M., *et al.*: MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 152: 973–981, 1995

- Bremner, J.D., Randall, P., Vermetten, E., *et al.*: Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse — a preliminary report. *Biol Psychiatry* 41: 23–32, 1997
- Brenner, C.: *An Elementary Textbook of Psychoanalysis*, ediția a doua. New York, International Universities Press, 1978
- Brown, G.W., Harris, T., Copeland, J.R., *et al.*: Depression and loss. *Br J Psychiatry* 130: 1–18, 1997
- Clark, R.E., Squire, L.R.: Classical conditioning and brain systems: the role of awareness. *Science* 280: 77–81, 1998
- Clyman, R.: The procedural organization of emotion: a contribution from cognitive science to the psychoanalytic therapy of therapeutic action. *J Am Psychoanal Assoc* 39: 349–381, 1991
- Cooper, A.: Discussion: on empirical research, în *Research in Psychoanalysis: Process, Development, Outcome*. Coord. Shapiro, T., Emde, R.N. Madison, CT, International Universities Press, 1995, pp 381–391
- Dahl, H.: The measurement of meaning in psychoanalysis by computer analysis of verbal contexts. *J Am Psychoanal Assoc* 22: 37–57, 1974
- Damasio, A.R.: *Eroarea lui Descartes*, București, Humanitas, 2005
- Damasio, A.R.: The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex: review. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351: 1413–1420, 1996
- Davis, E.C., Popper, P., Gorski, R.A.: The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Brain Res* 734:10–18, 1996
- Dickinson, A.: *Contemporary Animal Learning Theory*. Cambridge, Anglia, Cambridge University Press, 1980
- Dodson, R.E., Gorski, R.A.: Testosterone propionate administration prevents the loss of neurons within the central part of the medial preoptic nucleus. *J Neurobiol* 24: 80–88, 1993
- Doidge, N.: Empirical evidence for the efficacy of psychoanalytic psychotherapies and psychoanalysis: an overview. *Psychoanal Inquiry Suppl* 184: 102–150, 1997
- Domjan, M., Burkhard, B.: *The Principles of Learning and Behavior*, ediția a doua. Monterey, CA, Brooks/Cole, 1986
- Dörner, G., Poppe, I., Stahl, F., *et al.*: Gene- and environment-dependent neuroendocrine etiology of homosexuality and transsexualism. *Exp Clin Endocrinol* 98: 141–150, 1991
- Ebert, T., Panter, C., Wienbruch, C., *et al.*: Increased use of the left hand in string players associated with increased cortical representation of the fingers. *Science* 220: 21–23, 1995
- Eckert, E.D., Bouchard, T.J., Bohlen, J., *et al.*: Homosexuality in monozygotic twins reared apart. *Br J Psychiatry* 148: 421–425, 1986

- Edelson, M.: *Hypothesis and Evidence in Psychoanalysis*. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1984
- Eichenbaum, H.: Amnesia, the hippocampus, and episodic memory (editorial). *Hippocampus* 8: 197, 1998
- Eissler, K.R.: Irreverent remarks about the present and future of psychoanalysis. *Int J Psychoanal* 50: 461–471, 1969
- Ellis, H.: The development of the sexual instinct. *The Alienist and Neurologist* 22: 500–521, 615–623, 1901
- Erikson, E.: *Childhood and Society*. New York, WW Norton, 1963
- Fanselow, M.S.: Pavlovian conditioning, negative feedback, and blocking: mechanisms that regulate association formation. *Neuron Minireview* 20: 625–627, 1998
- Flexner, A.: Medical Education in the United States and Canada. A Report to the Carnegie Foundation for the Advancement of Teaching (Buletinul nr. 4). Boston, MA, Updyke, 1910
- Fonagy, P. (coord.): *An Open Door Review of Outcome Studies in Psychoanalysis*. Londra, International Psychoanalytical Association, Research Committee, 1999
- Freud, A.: *Eul și mecanismele de apărare*, București, Editura Fundației Generația, 2002
- Freud, A., Burlingham, D.: *Infants Without Families: The Writings of Anna Freud*, Vol. 3. New York, International Universities Press, 1973
- Freud, S.: Trei eseuri asupra teoriei sexualității (1905), în *Opere esențiale*, vol. 5, București, Trei, 2010
- Freud, S.: Pentru a introduce narcisismul (1914), în *Opere*, vol. 3, București, Trei, 2000
- Freud, S.: Dincolo de principiul plăcerii (1920), în *Opere*, vol. 3, ed. cit.
- Freud, S.: Inhibiție, simptom și angoasă (1926), în *Opere*, vol. 5, București, Trei, 2001
- Freud, S.: Prelegeri de introducere în psihanaliză — serie nouă (1933 [1932]), în *Opere esențiale*, vol. 1, București, Trei, 2010
- Friedman, R.C., Bucci, W., Christian, C., et al.: Private psychotherapy patients of psychiatrist psychoanalysts. *Am J Psychiatry* 155: 1772–1774, 1998
- Fuster, J.M.: *The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe*, ediția a treia. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1997
- Gladue, B.A., Clemens, L.G.: Androgenic influences on feminine sexual behavior in male and female rats: defeminization blocked by prenatal androgen. *Endocrinology* 103: 1702–1709, 1978
- Goldberger, M.: Daydreams: even more secret than dreams, în *Symposium: The Secret of Dreams*, Western New England Psychoanalytic Society. New Haven, CT, Yale University Press, 1996
- Goldman-Rakic, P.S.: Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 13473–13480, 1996
- Gorski, R.A.: Gonadal hormones and the organization of brain structure and function, în *The Lifespan Development of Individuals: Behavioral, Neurobiological, and Psychosocial*

Perspectives. Coord. Magnusson D. New York, Cambridge University Press, 1996, pp 315–340

- Gorski, R.A.: Sexual differentiation of the nervous system, in *Principles of Neural Science*, ediția a patra. Coord. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T. New York, McGraw-Hill, 2000
- Green, R.: Gender identity in childhood and later sexual orientation: follow-up of 78 males. *Am J Psychiatry* 142: 339–341, 1985
- Hamer, D.H., Hu, S., Magnuson, V.L., et al.: A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 261: 321–327, 1993
- Harlow, H.F.: The nature of love. *Am J Psychol* 13: 673–686, 1958
- Harlow, H.F., Dodsworth, R.O., Harlow, M.K.: Total social isolation in monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 54: 90–97, 1965
- Hartmann, H.: *Ego Psychology and the Problem of Adaptation* (1939). Traducere de Rapaport, D. New York, International Universities Press, 1958
- Heim, C., Owens, M.J., Plotsky, P.M., et al.: Persistent changes in corticotropin-releasing factor systems due to early life stress: relationship to the pathophysiology of major depression and post-traumatic stress disorder, I: endocrine factors in the pathophysiology of mental disorders. *Psychopharmacol Bull* 33: 185–192, 1997a
- Heim, C., Owens, M.J., Plotsky, P.M., et al.: The role of early adverse life events in the etiology of depression and posttraumatic stress disorder: focus on corticotropin-releasing factor. *Ann NY Acad Sci* 821: 194–207, 1997b
- Hirschfeld, M.: Die Objective Diagnose der Homosexualität. *Jahrbuch für sexuelle Zwischenstufen* 1: 4–35, 1899
- Hofer, M.A.: *The Roots of Human Behavior*. New York, WH Freeman, 1981
- Hofer, M.A.: Hidden regulators in attachment, separation, and loss. *Monogr Soc Res Child Dev* 59: 192–207, 1994
- Imperato-McGinley, J., Pichardo, M., Gautier, T., et al.: Cognitive abilities in androgen-insensitive subjects: comparison with control males and females from the same kindred. *Clin Endocrinol* 34: 341–347, 1991
- Isenstadt, L.: The neurobiology of childhood emotion: anxiety. *American Psychoanalyst* 32: 29–37, 1998
- Jacob, F.: *Of Flies, Mice and Men*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1998
- Jamison, K.: *An Unquiet Mind*. New York, Vintage Books, 1996
- Jeffrey, D.W.: Lead article. *Am Psychoanalyst* 32(1), 1998
- Kamin, L.: Predictability, surprise, attention, and conditioning, în *Punishment and Aversive Behavior*. Coord. Campbell, B.A., Church, R.M. New York, Appleton-Century-Crofts, 1969, pp 279–296
- Kandel, E.R.: A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 155: 457–469, 1998
- Kantrowitz, J.L.: The uniqueness of the patient-analyst pair: approaches for elucidating the analyst's role. *Int J Psychoanal* 74: 893–904, 1993

- 140 Kaplan-Solms, K., Solms, M.: *Clinical Studies in Neuro-Psychoanalysis*. Madison, CT, International Universities Press, 2000
- Kendler, K.S., Neale, M.C., Kessler, R.C., et al.: Childhood parental loss and adult psychopathology in women: a twin study perspective. *Arch Gen Psychiatry* 49: 109–116, 1992
- Kim, J.J., Clark, R.E., Thompson, R.F.: Hippocampectomy impairs the membrane of recently but not remotely acquired trace eye blink conditioned responses. *Behav Neurosci* 109: 195–203, 1995
- Klein, M.: *Invidie și recunoștință*. București, Trei, 2008
- Knobil, E., Neil, J. (coord.): *Physiology of Reproduction*. Philadelphia, PA, Lippincott-Raven, 1994
- Kohut, H.: *The Analysis of the Self: A Systematic Approach to the Psychoanalytic Treatment of Narcissistic Personality Disorders*. New York, International Universities Press, 1971
- Krafft-Ebing, R.: Neue Studien auf dem Gebiete der Homosexualität. *Jahrbuch für sexuelle Zwischenstufen* 3: 1–36, 1901
- Kris, A.O.: *Free Association, Method and Practice*. New Haven, CT, Yale University Press, 1982
- Lear, J.: *Open Minded: Working Out the Logic of the Soul*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1998
- LeDoux, J.: *The Emotional Brain*. New York, Simon & Schuster, 1996
- LeVay, S.: A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253: 1034–1037, 1991
- LeVay, S.: *The Sexual Brain*. Cambridge, MA, MIT Press, 1997
- Levin, F.M.: A brief history of analysis and cognitive neuroscience. *American Psychoanalyst* 32(3): 26–27, 35, 1998
- Levine, S.: Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science* 126: 405–406, 1957
- Levine, S.: Plasma-free corticosteroid response to electric shock in rats stimulated in infancy. *Science* 135: 795–796, 1962
- Levine, S., Haltmeyer, G.C., Kaas, G.G., et al.: Physiological and behavioral effects of infantile stimulation. *Physiol Behav* 2: 55–63, 1967
- Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., et al.: Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 277: 1659–1662, 1997
- Luborsky, L., Luborsky, E.: The era of measures of transference: the CCRT and other measures, in *Research in Psychoanalysis: Process, Development, Outcome*. Coord. Shapiro, T., Emde, R.N., Madison, CT, International Universities Press, 1995, pp. 329–351
- Lyons-Ruth, K.: Implicit relational knowing: its role in development and psychoanalytic treatment. *Infant Ment Health J* 19: 282–289, 1998
- McEwen, B.S., Sapolsky, R.M.: Stress and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 5: 205–216, 1995
- Meaney, M.J., Aitken, D.H., Sapolsky, R.M.: Environmental regulation of the adrenocortical stress response in female rats and its implications for individual differences in aging. *Neurobiol Aging* 12: 31–38, 1991
- Milner, B., Squire, L.R., Kandel, E.R.: Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20: 445–468, 1998
- Nemeroff, C.B.: The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. *Mol Psychiatry* 1: 326–342, 1996
- Nemeroff, C.B.: The neurobiology of depression. *Sci Am* 278: 28–35, 1998
- Olds, D., Cooper, A.M.: Dialogues with other sciences: opportunities for mutual gain. *Int J Psychoanal* 78: 219–225, 1997
- Ostow, M.: The psychoanalytic contribution to the study of brain function, I: frontal lobes. *Psychoanal Q* 23: 317–338, 1954a
- Ostow, M.: The psychoanalytic contribution to the study of brain function, II: the temporal lobes; III: synthesis. *Psychoanal Q* 24: 383–423, 1954b
- Ostow, M.: *Drugs in Psychoanalysis and Psychotherapy*. New York, Basic Books, 1962
- Pavlov, I.: *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. Traducere de Anrep, G.V. Londra, Oxford University Press, 1927
- Perachio, A.A., Mar, L.D., Alexander, M.: Sexual behavior in male rhesus monkeys elicited by electrical stimulation of preoptic and hypothalamic areas. *Brain Res* 177: 127–144, 1979
- Pillard, R.C., Weinrich, J.D.: Evidence of familial nature of male homosexuality. *Arch Gen Psychiatry* 43: 808–812, 1986
- Plotsky, P.M., Meaney, M.J.: Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress induced release in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res* 18: 195–200, 1993
- Reiser, M.: Changing theoretical concepts in psychosomatic medicine, în *American Handbook of Psychiatry*, ediția a doua, vol. IV. Coord. Reiser, M. New York, Basic Books, 1975, pp 477–500
- Rescorla, R.A.: Behavioral studies of Pavlovian conditioning. *Annu Rev Neurosci* 11: 329–352, 1988
- Roth, A., Fonagy, P.: *What Works for Whom? A Critical Review of Psychotherapy Research*. New York, Guilford, 1996
- Roth, M.S. (coord.): *Freud: Conflict and Culture: Essays on His Life, Work, and Legacy*. New York, Knopf, 1998
- Sachar, E.J.: Neuroendocrine dysfunction in depressive illness. *Annu Rev Med* 27: 389–396, 1976
- Sander, L.: Introductory comment. *Infant Ment Health J* 19: 280–281, 1998
- Sapolsky, R.M.: Why stress is bad for your brain. *Science* 273: 749–750, 1996

- 142 Schiavi, R.C., Theilgaard, A., Owen, D.R., *et al.*: Sex chromosome anomalies, hormones, and sexuality. *Arch Gen Psychiatry* 45: 19–24, 1988
- Scoville, W.B., Milner, B.: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 11–21, 1957
- Seligman, M.E.P.: The effectiveness of psychotherapy: the Consumer Reports study. *Am Psychol* 50: 965–974, 1995
- Selye, H.: A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138: 22–36, 1936
- Shapiro, T.: Discussion of the structural model in relation to Solms's neuroscience-psychoanalysis integration: the ego. *Journal of Clinical Psychoanalysis* 5: 369–379, 1996
- Shapiro, T., Emde, R.N. (coord.): *Research in Psychoanalysis: Process, Development, Outcome*. Madison, CT, International Universities Press, 1995
- Shevrin, H.: Psychoanalytic and neuroscience research. *American Psychoanalyst* 32(3), 1998
- Shevrin, H., Bond, J., Brakel, L.A.W., *et al.*: *Conscious and Unconscious Processes: Psycho-dynamic, Cognitive and Neurophysiological Convergences*. New York, Guilford, 1996
- Solms, M.: What is consciousness? Charles Fischer Memorial Lecture to the New York Psychoanalytic Society. *J Am Psychoanal Assoc* 45: 681–703, 1997
- Solms, M.: Preliminaries for an integration of psychoanalysis and neuroscience. *Br Psychoanal Soc Bull* 34: 23–37, 1998
- Solomon, P.R., Vander Schaaf, E.R., Thompson, R.F., *et al.*: Hippocampal and trace conditioning of the rabbit's classically conditioned nictitating membrane response. *Behav Neurosci* 100: 729–744, 1986
- Spitz, R.A.: Hospitalism: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanal Study Child* 1: 53–74, 1945
- Squire, L.R., Zola-Morgan, S.: The medial temporal lobe memory system. *Science* 253:1380–1386, 1991
- Squire, L.R., Kandel E.R.: *Memory: From Mind to Molecules*. New York: Scientific American Library, 1999
- Starkman, M.N., Gebarski, S.S., Berent, S., *et al.*: Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 32: 756–765, 1992
- Stern, D.: The process of therapeutic change involving implicit knowledge: some implications of developmental observations for adult psychotherapy. *Infant Ment Health J* 19: 300–308, 1998
- Teller, V., Dahl, H.: What psychoanalysis needs is more empirical research, în *Research in Psychoanalysis: Process, Development, Outcome*. Coord. Shapiro, T., Emde, R.N. Madison, CT, International Universities Press, 1995, pp 31–49
- Wallerstein, R.S.: The effectiveness of psychotherapy and psychoanalysis: conceptual issues and empirical work, în *Research in Psychoanalysis: Process, Development, Outcome*. Coord. Shapiro, T., Emde, R.N., Madison, CT, International Universities Press, 1995, pp 299–311

- Weissman, M.M., Markowitz, J.C.: Interpersonal psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 51: 599–606, 1994
- Weissman, M.M., Prusoff, B.A., DiMascio, A., *et al.*: The efficacy of drugs and psychotherapy in the treatment of acute depressive episodes. *Am J Psychiatry* 136: 555–558, 1979
- Whalen, P.J., Rauch, S.L., Etcoff, N.L., *et al.*: Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 18: 411–418, 1996
- Whitman, F.L., Diamond, M., Martin, J.: Homosexual orientation in twins: a report on 61 pairs and three triplet sets. *Arch Sex Behav* 22: 187–206, 1993
- Winnicott, D.W.: Poziția depresivă în dezvoltarea emoțională normală (1954), în *De la pediatrie la psihanaliză (Opere 1)*. București, Trei, 2003
- Zhou, J.N., Hofman, M.A., Gooren, L.J., *et al.*: A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature* 378: 68–70, 1995

„De la metapsihologie la biologia moleculară”

Donald F. Klein, M.D.

La fel ca Eric Kandel, m-am înscris la facultatea de medicină sperând să devin psihiatrist. Avusesem contacte substanțiale cu procesul psihanalitic, întrucât am fost timp de patru ani candidat la Institutul Psihianalitic din New York (1957–1961) și am petrecut 17 ani evaluând efectele farmacoterapiei și ale psihoterapiei în mediul Spitalului Hillside, spital de orientare psihianalitică și cu tratamente de lungă durată. Acei ani au fost petrecuți sub îndrumarea indulgentă a directorului, Lew Robbins, un psihiatrist formator cu orizont larg de la Școala Topeka.

Kandel descrie cum s-a scindat scriitoarea serie de colegi ai săi: unii au urmărit să devină terapeuți mai buni, în timp ce alții, sperând să elaboreze o știință fundamentală a psihiatriei, s-au afundat în biologie. Prin contrast, cariera mea a fost modelată de apariția psihofarmacologiei clinice. În anii 1950, cu mult înainte să avem idee de biologia medicamentelor antipsihotice, a antidepressivelor triciclice, a inhibitorilor de monoaminooxidază și a benzodiazepinelor, trebuia abordată problema unei evaluări obiective a beneficiului terapeutic. Acest lucru se datora în mare măsură faptului că specialiștii de orientare psihianalitică împărtășeau în general ideea că pastilele nu pot face altceva decât să le inducă pacienților o supunere amorțită, lipsită de rațiune. Această nevoie de evaluare obiectivă a efectelor concrete a dus la elaborarea de studii clinice de comparare în „dublu orb”, controlate prin placebo și randomizate. În timpul tratamentului cu placebo se produceau deseori progrese remarcabile. Aceste progrese nu se datorau în mod direct substanței placebo, ci unui factor pe care îl subestimaserăm radical, și anume că multe boli, după ce ating punctul critic (care duce la internarea pentru tratament), tind să se amelioreze în condiții de îngrijire terapeutică optimistă și plină de grijă.

Realitatea îmbunătățirii stării clinice în timpul tratamentului cu placebo a scos în evidență omniprezenta concluzie eronată bazată pe raționamentul fals în care succesiunea temporală este confundată cu o legătură cauzală: *post hoc, ergo propter hoc*. Psihoterapia era respectată ca instrument eficient deoarece se declara că pacienții prezintă deseori ameliorări însemnate în timpul terapiei. Constatările legate de placebo au arătat că această atribuire a cauzalității era cel puțin prematură.

Când Amendamentele Kefauver-Harrison din 1962 privind medicamentele au cerut să se dovedească eficacitatea și siguranța medicațiilor, psihofarmacologia clinică a ajuns dintr-o dată să fie recunoscută ca domeniu respectabil. Remarcabilele descoperiri ale lui Julius Axelrod (1972) și Arvid Carlsson (2003) privind acțiunea medicamentelor psihotrope asupra transmiterii sinaptice au stârnit un val de optimism. Pe lângă faptul că pacienții beneficiau de tratamente remarcabil de bune, în plus, ne aflam mai aproape de a înțelege ce îi însănătoșea și, prin deducție, ce mersese prost. Din păcate, acest optimism a fost prematur. Am aflat că toate noile progrese în psihofarmacologie s-au datorat întâmplării și așteptărilor teoretice și că nu fuseseră deduse pe baza unei înțelegeri fundamentale a fiziopatologiei și a structurii funcției sau relațiilor farmaceutice. A devenit clar că neuroștiințele sunt calea logică spre a înțelege într-o bună zi mecanismele bolilor psihice și spre obținerea de noi beneficii terapeutice, însă drumul e mai lung decât speraserăm.

Importantul articol publicat de Eric Kandel în 1983 „De la metapsihologie la biologia moleculară: explorări asupra naturii anxietății” a servit la spargerea gheții pentru studii psihiatrice mai dedicate, concepute prin prisma neuroștiințelor, arătând că modelele animale pot oferi descoperiri ce merg de la nivelul comportamental până la cel molecular, relevante atât pentru animalele de laborator, cât și pentru oameni. Inducerea nevrozei experimentale are o descendență distinsă, începând cu Pavlov, însă studiile de acest fel au fost aproape în exclusivitate comportamentale. Ambiția extraordinară și roditoare a lui Kandel a fost aceea de a dezvălui circuitele neuronale funcționale.

Articolul lui Kandel trebuie plasat totuși în contextul său istoric. Așa cum arată Kandel, din anii 1950 și până în anii 1980, psihiatria americană a fost dominată în mare măsură de teoria psihanalitică, în care se puneau accentul pe înțelegerea psihodinamică, denigrându-se psihiatria descriptivă, considerată superficială. Descoperirea faptului că însemnata lipsă de încredere a diagnosticele descriptive se datora variabilității criteriilor a dus direct la munca Echipei operative a DSM-III. Principiile ei călăuzitoare au constatat în definirea sindroamelor prin criterii specifice de includere și excludere. Aceste definiții

consensuale au fost desprinse aproape în întregime din experiența clinică, amplificată întru câțiva de studii clinice de psihofarmacologie. Fiziologia și fiziopatologia creierului erau prea puțin dezvoltate pentru a juca vreun rol în aceste discuții, care respingeau cu tărie teoriile etiologice îndoielnice drept bază de diagnostic.

Cel mai pronunțat conflict cu instituția psihanalitică a venit odată cu înțelegerea faptului că „nevrozele” au un criteriu comun de excludere (lipsa pierderii contactului cu realitatea), însă nu există criteriu comun de includere, cu excepția îndoielnicei teorii a caracterului psihogen. Aceasta a dus la formularea mai multor „tulburări de anxietate”, distincte ca sindroame.

Faptul că imipramina blochează atacul de panică aparent spontan, însă nu are efect asupra anxietății anticipatorii și asupra evitării de tip fobic indică faptul că diagnosticul unic de „anxietate” este simplist. În plus, imipramina nu avea efecte benefice în fobiile simple. Existând un tratament pentru tulburarea de panică și o descriere a acestui sindrom, a apărut întrebarea: ce e de făcut cu pacienții care nu au atacuri de panică, însă au anxietate cronică? Anxietatea cronică apărea în mai multe contexte — de exemplu, în fobia socială, în tulburarea obsesiv-compulsivă, în tulburarea de anxietate generalizată, în perioadele dintre atacurile de panică din tulburarea de panică (ce iniția deseori agorafobia) și în tulburarea de stres posttraumatic. Nosologia clinică a anxietății este și acum un demers în plină desfășurare.

Par să existe, cel puțin din punct de vedere clinic, mai multe tipuri de anxietate cronică. La pacienții cu atacuri de panică recurente și aparent spontane apare deseori o anxietate cronică între atacuri, aceștia afirmând că anxietatea lor cronică se datorează fricii de repetare a unui atac de panică. Simptomatologia lor cronică se asociază ocazional cu tahicardie, un nivel ușor ridicat de cortizol în sânge, oftat și alcaloză respiratorie compensată. În contrast cu acest tablou, tulburarea de anxietate generalizată, un alt sindrom cu „anxietate cronică”, nu prezintă de regulă nici creșterea cortizolului, nici simptomatologie vegetativă, nici respirație cu oftat.

În lucrarea din 1895 „Despre motivele care îndreptățesc izolarea unui complex de simptome din neurastenii sub numele de «nevroză de angoasă»”, Freud a descris cu luciditate atacul de panică spontan, existența atacurilor simptomatice limitate și accentuarea dispneei în timpul atacului. Freud a considerat inițial că atacurile sunt un proces nepsihologic, prin care libidoul negratificat se transformă în anxietate. Totuși, concepția psihanalitică despre anxietate a suferit numeroase modificări, care s-au concentrat treptat asupra posibilei erupții declanșatoare de anxietate a unor pulsioni refulate cronic,

erupție care ar întări apoi refularea. Conflictul cronic determina o simptomatologie cronică, astfel că atacul de panică a ajuns să fie privit ca o exacerbare ocazională a anxietății cronice. Fenomenologia specifică a atacului și chiar referirile la „atacurile de angoasă” au ieșit treptat din scenă. Acesta poate fi un exemplu nefericit al efectului teoriei de a îngusta perspectiva.

Scopul principal al lucrării importante a lui Kandel din 1983 a fost acela de a prezenta modele animale ale anxietății umane ce permit explorări la nivel molecular și celular. Anxietatea cronică și cea anticipatorie la oameni au fost considerate analoge cu sensibilizarea și cu condiționarea clasică de tip aversiv, demonstrate la melcul marin *Aplysia californica*. La *Aplysia*, aceste două forme de frică învățată au la bază facilitarea presinaptică; augmentarea facilitării presinaptice explică condiționarea asociativă. Aceste constatări sugerează posibilitatea ca un set surprinzător de simplu de mecanisme, aranjate în diferite combinații, să se afle la baza unei game largi de modificări comportamentale adaptative și dezadaptative. Acest exemplu simplificat demonstrează abordarea inovatoare și riguroasă pe care a folosit-o Kandel pentru a elucida funcționarea neuronală, cu implicațiile ei în ce privește învățarea și afectul. Folosind tehnologii adecvate, designuri experimentale iscusite și un animal de studiu minunat de potrivit, Kandel a pătruns în „cutia neagră” a lui Skinner prin experimentare cauzală. Poate că și Kandel are pe perete, în laborator, la fel ca Pavlov, o plăcuță pe care scrie „De la simplu la complex”.

Totuși, Kandel a afirmat de asemenea că anxietatea „poate fi adaptativă: ne pregătește pentru un pericol potențial [...]. Anxietatea poate deveni disfuncțională, fie atunci când are o intensitate nepotrivit de mare, fie atunci când este deplasată prin asocierea cu evenimente neutre care nu sunt nici periculoase în sine și nici nu indică un pericol. Așadar, anxietatea este patologică atunci când devine nepotrivit de intensă și persistentă sau când nu mai servește doar la semnalarea pericolului” (cap. 4, secțiunea „Sindroamele clinice de anxietate”). Kandel era de părere că a considera anxietatea anticipatorie o „anomalie învățată” este o inconsecvență care reflectă problemele de definire specifice perioadei respective. Anxietatea anticipatorie este de scurtă durată, este declanșată de un semnal identificabil și se deosebește de frică prin faptul că frica necesită un pericol prezent. Totuși, este ea cu necesitate învățată?

Kandel a făcut analogia între anxietatea anticipatorie („angoasa-semnal”) și condiționarea de tip aversiv, în care lipsa unui stimul condiționat prevestește faptul că nu va mai apărea nici stimulul necondiționat. Așadar, lipsa unui stimul condiționat servește drept semnalizare a siguranței, fapt care descarcă anxietatea. Prin contrast, dacă șocul este repetat fără avertisment, nu este

posibilă semnalizarea stării de siguranță. De aici decurge o stare de anxietate cronică sau de sensibilizare.

Faptul că anxietatea cronică este severă și nu servește la semnalarea unui pericol susține ideea caracterului ei anormal, dar pentru a-i dovedi caracterul cu necesitate învățat e nevoie de mai multe dovezi. În plus, șocul recurent și nesemnălat este folosit deseori pentru a simula depresia, asociată cu neajutorarea învățată, nu cu anxietatea. Studiile epidemiologice indică faptul că tulburarea de anxietate generalizată (TAG) cu debut recent este de obicei tranzitorie, în timp ce TAG care durează șase luni se transformă deseori în depresie, lucru care indică existența unor complexități clinice.

La *Aplysia*, trauma determină eliberarea de serotonină, care acționează asupra receptorilor presinaptici ai neuronului senzorial, astfel încât, după o serie de impulsuri, cantitatea de neurotransmițător eliberat de neuronul aferent este crescută cronic. Această constatare a constituit o trambulină eficientă pentru noi demersuri experimentale, care au dus la analize sinaptice rafinate. O altă idee deschizătoare de drumuri introdusă de Kandel și James H. Schwartz a fost aceea că modificarea structurală poate să depindă de tipare ale activării și inactivării genelor (Kandel *et al.*, 2000): că experiența și deci învățarea pot să determine la rândul lor astfel de tipare.

Kandel a subliniat utilitatea pentru neuroștiințe a intuițiilor freudiene privind reprezentările interne. Eu aș dori să subliniez remarcabila sagacitate a observațiilor psihopatologice făcute de Freud — de exemplu, importanța anxietății pentru psihopatologie; continuitatea între stările patologice din copilărie și bolile la vârsta adultă; descrierea pătrunzătoare a atacurilor de panică și a relației lor de precedență cu agorafobia; accentul pe dispnee ca trăsătură cardinală a atacurilor de anxietate și importanța anxietății de separare atât ca stadiu normal al dezvoltării, cât și ca manifestare a psihopatologiei.

Totuși, observațiile explicative ale lui Freud cu privire la anxietate au indus adesea în eroare. De exemplu: că în spatele fiecărei frici de tip fobic se află o dorință refuțată; că atașamentul față de mamă este „anacritic”, derivat din satisfacerea nevoilor; că anxietatea sugarului în fața străinilor și anxietatea de separare se datorează anticipării unui val crescând de pulsioni libidinale nesatisfăcute; că fobia de școală se datorează ostilității inconștiente a copilului față de mamă (S. Freud, 1895/2010); că dispneea se datorează efectelor persistente ale traumei nașterii; că atacul de panică se datorează libidoului nedescărcat cauzat de *coitus interruptus*; că angoasa de castrare este centrală în dezvoltarea copilului de sex masculin și în formarea Supraeului; că anxietatea socială se datorează dorințelor de tip exhibiționist refulate și așa mai departe.

Afirmațiile de acest fel se întemeiau pe procedura psihanalitică a „interpretării”, defectuoasă, dar fundamentală.

Observațiile explicative psihanalitice specifice precum cele de mai sus sunt tot mai rar menționate și au suportat o atrofiere în urma nefolosirii (și nu un proces de invalidare și retractare). După cum Kandel știe bine, concepțiile psihanalitice contemporane privitoare la anxietate derivă mai mult din teoriile lui John Bowlby, considerate eretice (Bowlby, 1960), și din cele ale lui Harold F. Harlow, care a demonstrat experimental independența atașamentului de gratificarea orală (Harlow, 1964). Tratatamentul psihologic actual al anxietății de separare a fost inițiat de Leon Eisenberg (1958). Investigațiile contemporane întreprinse de neuroștiințe asupra proceselor inconștiente au prea puțină legătură cu un inconștient dinamic freudian, generat de mecanisme de apărare, răspunzător de psihopatologie. Elucidarea de către neuroștiințe a complexităților inconștientului descriptiv nu trebuie privită drept o validare a conceptelor psihanalizei.

Una dintre concepțiile exprimate în această lucrare din 1983 necesită modificări. Kandel a subliniat caracterul ereditar al bolilor psihotice majore, care reprezintă probabil mutații, spre deosebire de anumite boli nevrotice, „cum ar fi anxietatea cronică (dobândite prin învățare și care răspund la psihoterapie)” (vezi mai departe). Studiile recente asupra tulburărilor de anxietate au evidențiat încărcături genetice comparabile cu cele ale psihozelor majore. Prin urmare, această ipoteză reflecta ideologia psihanalitică a acelei perioade și pare să fie invalidată. Acest lucru este irelevant pentru ipoteza îndrăzneță și roditoare că învățarea prin experiență depinde de modificări ale exprimării genelor. Poate cea mai surprinzătoare este ideea că atacurile de panică nu se asociază neapărat cu teroarea, ceea ce duce la aparenta contradicție în termeni a „atacului de panică lipsit de frică”. Într-adevăr, Freud descria în 1895 niște atacuri „larvare”, asociate numai cu suferință fizică. Pacienții din cabinetele de medicină generală — și nu din cele de psihiatrie — au deseori episoade de stres acut, disconfort toracic și dispnee, dar nu și de frică. Se estimează că jumătate dintre cei la care cateterizarea cardiacă nu indică nicio dovadă de boală coronariană au de fapt o tulburare de panică.

Mai mult chiar, atacul de panică spontan nu este asociat cu o criză subită a sistemului nervos vegetativ simpatic sau cu dovezi ale stimulării axei hipotalamus-hipofiză-glande suprarenale, așa cum ne-am putea aștepta în cazul fricii puternice (a terorii). În ultima vreme, accentul pe descărcarea simpatică a fost modificat de constatările recente privind reacția de retragere la nivelul nervului vag, indicată de studiile asupra variabilității ritmului cardiac. Accentul

pus de Freud pe dispnee, care l-a determinat să vadă în trauma nașterii prototipul anxietății, a reapărut în recunoașterea faptului că, în tulburarea de panică, criza este asociată deseori cu un sentiment de sufocare, care nu este o trăsătură proeminentă a altor tulburări de anxietate sau a fricii cu obiect real.

Ce putem învăța (dacă putem învăța ceva) din această analiză din perspectivă istorică? Interpretarea mea nu prea originală este că: 1) observațiile geniale și convingătoare nu trebuie să constituie finalul investigației, ci să constituie inițiativa promițătoare ce stimulează efortul laborios al testării experimentale meticuloase; 2) progresele științifice depind deseori de progrese tehnice, de observații întâmplătoare și de recunoașterea ariilor de investigare fertile care pot fi exploatate cu succes de oameni înzestrați și 3) ar trebui „să căutăm simplitatea și să nu avem încredere în ea” (Whitehead, 1926).

Bibliografie

- Axelrod, J.: Noradrenaline: fate and control of its biosynthesis, în *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1963–1970*. Amsterdam, Elsevier, 1972
- Bowlby, J.: Separation anxiety. *Int J Psychoanal* 41: 89–113, 1960
- Carlsson, A.: A half century of neurotransmitter research: impact on neurology and psychiatry, în *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1996–2000*. Coord. Jornvall, H. Singapore, World Scientific Publishing Company, 2003
- Eisenberg, L.: School phobia: a study in the communication of anxiety. *Am J Psychiatry* 114: 712–718, 1958
- Freud, S.: Despre motivele care îndreptătesc izolarea unui complex de simptome din neurastenii sub numele de „nevroză de angoasă” (1895) în *Opere esențiale*, vol. 6. București, Trei, 2010, pp. 27–57
- Harlow, H.F., Rowland, G.L., Griffin, G.A.: The effect of total social deprivation on the development of monkey behavior. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc* 19: 116–135, 1964
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M. (coord.): *Principles of Neural Science*, ed. a IV-a, New York, McGraw-Hill, 2000
- Whitehead, A.N.: *The Concept of Nature*. Cambridge, Cambridge University Press, 1926, p. 163

De la anxietate la *Aplysia* și retur

Joseph LeDoux, Ph.D.

Societatea plătește un tribut uriaș anxietății. Mai mulți oameni merg în fiecare an la specialiști în sănătate psihică pentru probleme legate de anxietate decât din oricare alte motive. Deși încă știm puține despre baza neurobiologică a anxietății, a apărut un nou val de cercetări care își propun să înțeleagă anxietatea din punctul de vedere al mecanismelor cerebrale. Aceste cercetări pleacă de la premisa că anxietatea și starea înrudită de frică sunt funcții normale ale creierului ca reacție la stimuli amenințători. Se spune că tulburările fobice și de anxietate există atunci când sistemele cerebrale care procesează în mod normal amenințările sunt activate necorespunzător (când nu există nicio amenințare) sau reacționează mai intens decât o justifică situația. Dacă anumiți stimuli din mediu și anumite situații sunt investite din capul locului de către evoluție cu valențe de amenințare, frica și anxietatea la om sunt în mare măsură produsele învățării și își lasă amprenta asupra creierului, sub forma amintirilor. Dacă vrem să înțelegem cum apar tulburările fobice și de anxietate și cum pot fi tratate cu eficiență maximă, trebuie să știm cum procesează creierul stări afective ca frica și anxietatea și, mai ales, cum își însușește și stochează creierul informațiile despre amenințări. Aceasta este în prezent o arie activă de cercetare, dar nu a fost întotdeauna astfel.

La începutul anilor 1980, studiarea fricii și a altor stări afective constituia o temă rară de cercetare; neuroștiințele erau captivate de ideea de a studia procese cognitive superioare, nu afecte. Chiar și așa, subiectul nu i-a scăpat lui Eric Kandel, care, ne spune introducerea semnată de el la volumul de față, și-a început cariera medicală ca psihiatru interesat în mod deosebit de psihanaliza freudiană. În scurt timp, cercetările lui Kandel s-au îndreptat spre o analiză științifică riguroasă a neurobiologiei învățării și memoriei — și nu la oameni, ci la umilul melc marin *Aplysia californica*. Totuși, de-a lungul întregului demers,

Kandel a rămas fascinat de marile întrebări ale psihiatriei, ca de pildă care sunt mecanismele și cauzele anxietății. De fapt, în 1983 a publicat în *American Journal of Psychiatry* lucrarea ce urmează, în care căuta o apropiere între psihanaliză și neuroștiințele moderne, în scopul înțelegerii anxietății. Am onoarea de a face câteva comentarii despre această lucrare.

Pornind de la concepțiile lui Freud, Pavlov și Darwin, precum și de la propriile sale cercetări, Kandel a făcut următoarea observație: capacitatea de a anticipa amenințări are un rol biologic adaptativ. Prin învățare și memorie dobândim informații care ne permit să începem să reacționăm la un stimul amenințător înainte de producerea propriu-zisă a vătămării. Dacă aceste capacități de învățare se conservă de-a lungul speciilor, ar putea fi posibil să extrapolăm observațiile făcute la organisme simple, precum melcii, în încercarea de a înțelege și trata anxietatea.

Pentru unii, ideea lui Kandel că niște cercetări pe melci ar putea avea relevanță pentru una dintre cele mai profunde și supărătoare afecțiuni omenești, care îi preocupă pe poeți și filosofi de secole, dacă nu de milenii, ar putea să pară absurdă. În definitiv, anxietatea este o chestiune de experiență subiectivă. Melcul nu are creier, iar puțină minte de care dispune, dacă dispune, este improbabil să aibă prea multe în comun cu conștiința umană. Pentru a înțelege temeiul justeței de principiu a ideii lui Kandel, cheia constă nu în vreo asemănare între viața psihică a melcului și manifestarea subiectivă sau conștientă a anxietății la om, ci în faptul că, foarte probabil, mecanismul subiacent al învățării și al stocării informațiilor, inclusiv al celor despre amenințări, se conservă la nivelul moleculelor și, poate, al genelor. În 1983, această idee era într-o câțiva improbabilă. Astăzi, specialiștii în neuroștiințe o consideră practic de la sine înțeleasă.

De exemplu, s-a dovedit că anumite produse ale genelor (proteine) implicate în învățare și în stocarea mnezică la melc sunt implicate, de asemenea, în învățare și în stocarea informațiilor la muște, viermi și albine. Dacă lucrurile s-ar fi oprit aici, nimeni n-ar fi fost surprins. Însă prin activitatea lui Kandel și a altora, s-a dovedit totodată că niște molecule similare joacă un rol în formarea amintirilor la mamifere, mai ales la șoareci și șobolani.

Să analizăm ceva mai îndeaproape postulatele concrete din lucrarea din 1983 a lui Kandel. El împarte noțiunea freudiană de anxietate dobândită sau angoasă-semnal în mai multe categorii și se concentrează asupra a două dintre ele: anxietatea anticipatorie și anxietatea cronică. Argumentează apoi că anxietatea anticipatorie poate fi simulată în laborator folosind condiționarea pavloviană a fricii, procedură în care un stimul neutru ajunge să determine

reacții de frică după asocierea cu un eveniment ce provoacă aversiune (cum ar fi șocul electric), iar anxietatea cronică poate fi simulată prin procedura numită sensibilizare, în care un stimul neplăcut pregătește sau sensibilizează organismul pentru a răspunde la orice stimul neutru care apare ulterior. Diferența este că, în cazul fricii condiționate, stimulul neutru este asociat în mod specific cu evenimentul neplăcut și numai el este condiționat, pe când în sensibilizare se facilitează reacția la orice stimul neutru. Un aspect foarte important este acela că, în aceste modele, termenii „frică” și „anxietate” nu se referă la manifestări subiective, ci doar la rolul sistemului nervos în controlarea reacțiilor de protecție sau defensive, pe care la oameni le-am numi „reacție de tip luptă sau fugă”.

De-a lungul anilor, activitatea lui Kandel a elucidat în amănunt funcționarea acestor două forme de învățare la melc, la nivelul comportamentului, al circuitelor neuronale, al celulelor și sinapselor și al moleculelor. Mai recent, pornind de la activitatea lui Kandel și urmărind în mod deosebit strategia bazată pe conexiunile intercelulare pe care a folosit-o în premieră la *Aplysia*, eu și alți câțiva cercetători am făcut progrese în explorarea bazei neuronale a condiționării fricii la nivelul sistemului, al celulelor, al sinapselor și al moleculelor, la mamifere (Kandel făcuse și el cercetări importante pe această temă). Deși sistemul neuronal al condiționării fricii este diferit la mamifere și la nevertebrate, există asemănări fundamentale în ce privește regulile ce guvernează învățarea la nivelul comportamentului și, după cum am arătat deja, la nivelul moleculelor care permit celulelor și sinapselor să se modifice în urma experiențelor și să stocheze în memorie rezultatele.

În ultimă instanță, lucrarea lui Kandel din 1983 este importantă nu pentru că a rezolvat problema fricii patologice și a anxietății, ci pentru că a sugerat o strategie prin care să folosim ceea ce știm despre bazele neuronale ale învățării și memoriei pentru a înțelege mai bine frica și anxietatea dobândite. Cercetările deschizătoare de drumuri ale lui Kandel asupra învățării și memoriei la *Aplysia* continuă și astăzi, la fel și efortul său de a aduce neuroștiințele moderne pe teritoriul psihiatriei, după cum ilustrează celelalte articole din acest volum. Sigmund Freud și-a început cariera studiind sistemul nervos înainte să-și îndrepte demersurile spre psihicul uman. Dacă ar trăi astăzi, probabil că ar fi un mare admirator al cercetărilor și scrierilor lui Eric Kandel.

De la metapsihologie la biologia moleculară

Explorări asupra naturii anxietății¹

Eric R. Kandel, M.D.

În ciuda progreselor importante din ultimul deceniu, mecanismele biologice celulare ale mentației au eludat până nu demult analiza. Totuși, dezvoltările în materie de eficacitate conceptuală și tehnică ale psihologiei cognitive, pe de o parte, și ale neurobiologiei, pe de altă parte fac acum posibilă confruntarea cu una dintre ultimele frontiere ale științei. Într-un cadru teoretic bazat în mare măsură pe observații provenite din psihologia experimentală și din psihiatrie, biologii încep să studieze cu succes aspecte elementare ale procesului mental și să pună o serie de întrebări centrale: ce modificări funcționale trebuie să aibă loc la nivelul celulelor nervoase pentru a avea loc învățarea și memoria? Există principii celulare și moleculare unificatoare care să coreleze o formă de învățare cu alta? Care să coreleze memoria de scurtă durată cu cea de lungă durată? Poate experiența să ducă la modificări structurale durabile ale sistemului nervos? Aceste modificări structurale presupun

¹ Acest articol a fost publicat inițial în *American Journal of Psychiatry*, volumul 40, numărul 10, 1983, pp. 1277-1293.

Versiune dezvoltată a primei Prelegeri memoriale John Flynn prezentată la catedra de psihiatrie, Facultatea de Medicină a Universității Yale, New Haven, Connecticut, aprilie 1982. Primit la 4 noiembrie 1982; analizat la 7 aprilie 1983; acceptat la 13 mai 1983. De la Centrul pentru Neurobiologie și Comportament, Colegiul de Medicină și Chirurgie aparținând de Universitatea Columbia și de la Institutul Psihiatric de Stat New York, orașul New York, statul New York.

Cercetarea inițială din această lucrare a fost susținută prin grantul științific MH-18558 din partea NIMH, subvenția HM-26212 din partea NIMH și o subvenție din partea Fundației McKnight.

Autorul le mulțumește lui Morton Rieser, Ethel Person, E. Terrell Walters, Tom Carew, Sally Muir și James H. Schwartz pentru comentariile la o versiune anterioară a prezentei lucrări.

modificarea exprimării genelor și, dacă da, psihoterapia are succes numai atunci când determină astfel de schimbări? Aceste întrebări, deși născute din perspective comportamentale și neurobiologice diferite, converg tot mai mult pe un teren comun. În acest eseu voi încerca să ilustrez cum pot fi combinate contribuțiile independente ale psihiatriei, psihologiei și neurobiologiei în modele bazate pe cercetări asupra animalelor, pentru a permite observații asupra mentației care se extind de la nivelul comportamental la cel molecular și care promit să se aplice în egală măsură la animalele de laborator și la oameni.

Pentru a sublinia relevanța pentru psihiatrie a acestor noi evoluții, mă voi concentra asupra a două anomalii comportamentale învățate: anxietatea anticipatorie și anxietatea cronică. Sper să demonstrez că psihologia cognitivă, care a arătat cum creierul stochează o reprezentare internă a evenimentelor experiențiale, converge cu neurobiologia, care a arătat că această reprezentare poate fi înțeleasă în termeni de celule nervoase individuale, pentru a obține o perspectivă nouă în studiul anxietății învățate. Într-un sens mai larg, voi încerca să ilustrez faptul că mentația nu își pierde nimic din putere sau din frumusețe când abordarea este mutată din domeniul metapsihologiei pe terenul biologiei moleculare. Dimpotrivă, evoluțiile din domeniul psihologiei cognitive și din cel al neurobiologiei, combinate, promit să reînnoiască interesul față de aspecte ale mentației care au fost până acum inaccesibile experimental. Deși psihologia comportamentală s-a mulțumit să exploreze aspecte observabile ale comportamentului, progresele din psihologia cognitivă indică faptul că investigațiile care nu iau în calcul reprezentările interne ale evenimentelor psihice nu sunt în măsură să explice comportamentul, și aceasta nu doar la oameni, ci și — poate mai surprinzător — la animalele de laborator. Această recunoaștere a importanței reprezentărilor interne, o concluzie intrinsecă a gândirii psihanalitice, ar fi putut să fie dezamăgitoare din punct de vedere științific chiar și cu doar zece ani în urmă, când procesele psihice interne erau practic inaccesibile analizei experimentale. Evoluțiile ulterioare din domeniul biologiei celulare și moleculare au făcut însă posibilă explorarea unor aspecte elementare ale proceselor psihice interne. Astfel, contrar anumitor așteptări, este improbabil ca analiza biologică să reducă interesul față de mentație sau să trivializeze mentația prin reducere. Biologia celulară și cea moleculară n-au făcut decât să ne lărgescă orizontul, permițându-ne să percepem relații neanticipate anterior între fenomene biologice și psihice.

Granița între comportament și biologie este arbitrară și schimbătoare. A fost impusă nu de contururile naturale ale disciplinelor, ci de lipsa cunoștințelor. Pe măsură ce cunoștințele se lărgesc, disciplina biologiei și cea

a comportamentului vor începe să se unească în anumite puncte și tocmai în aceste puncte va deveni deosebit de sigur terenul pe care se întemeiază psihiatria modernă.

Sindroamele clinice ale anxietății

Anxietatea este o reacție normală, înnăscută, fie la amenințare — la adresa propriei persoane, a atitudinilor sau a stimei de sine —, fie la absența persoanelor sau a obiectelor care asigură și semnifică siguranța (Bowlby, 1969; Freud, 1925–[1926]/2001; Nemiah, 1975). Anxietatea are deopotrivă manifestări subiective și obiective. Manifestările subiective merg de la o stare de vigilență sporită la frica profundă de o catastrofă iminentă. Manifestările obiective ale anxietății constau în reactivitate crescută, neliniște și modificări vegetative (de exemplu modificări ale ritmului cardiac și ale tensiunii arteriale). Anxietatea poate fi adaptativă: ne pregătește pentru un pericol potențial și poate ajuta la stăpânirea unor situații dificile și, prin aceasta, la dezvoltarea personală. Pe de altă parte, anxietatea poate deveni disfuncțională, fie atunci când are o intensitate nepotrivită de mare, fie atunci când este deplasată prin asocierea cu evenimente neutre care nu sunt nici periculoase în sine și nici nu indică un pericol. Așadar, anxietatea este patologică atunci când devine nepotrivită de intensă și persistentă sau când nu mai servește doar la semnalarea pericolului.

Mecanismele biologice care dau naștere stărilor de anxietate reprezintă o problemă centrală în neurobiologia comportamentului afectiv normal. Anxietatea este totodată o componentă importantă a bolilor nevrotice și psihotice. Totuși, în ciuda importanței sale, se știe prea puțin despre mecanismele ei subiacente celulare și moleculare.

La fel ca în alte sectoare ale comportamentului, majoritatea datelor inițiale cu privire la anxietate au provenit din observația clinică. O intuiție-cheie a fost aprecierea făcută întâi de Freud și apoi de alții că anxietatea nu este unitară, ci se manifestă într-o varietate de forme. Astfel, în scrierile sale de maturitate, Freud diferențiază *anxietatea în fața unui pericol real (automată)*, o reacție automată, înnăscută la pericolul extern sau intern, de *angoasa-semnal*, o reacție dobândită de frică cu anticiparea pericolului, fie el intern (inconștient), fie extern (Freud, 1925–[1926]/2001). („Angoasa în fața unui pericol real” este numită de unii cercetători “frică” [Kimmel și Burns, 1977; Mowrer, 1939]. Pentru o prezentare clară a evoluției scrierilor lui Freud pe tema anxietății, vezi „Notă introductivă” la Freud, 1925–1926/1959 și Brenner, 1973.) Cercetarea ulterioară (pentru

analize, vezi Goodwin și Guze, 1979; Klein, 1981; Sheehan, 1982) a arătat că anxietatea dobândită poate fi subîmpărțită în trei forme, pe baza caracteristicilor clinice și a reactivității la agenții psihofarmacologici. Aceste forme sunt atacul de panică, anxietatea anticipatorie și anxietatea cronică.

Atacurile de panică sunt episoade scurte și spontane de groază fără o cauză precipitatoare manifestă sau clar identificabilă. Crizele sunt caracterizate de o senzație de catastrofă iminentă, însoțită de o criză la nivelul sistemului vegetativ simpatic: pulsul se accelerează, respirația este precipitată și instabilă. Această formă de anxietate răspunde deseori la antidepresivele triciclice și la inhibitorii de monoaminoxidază (Klein, 1962, 1964; Sheehan, 1982). *Anxietatea anticipatorie* (sau „angoasa-semnal”) are și ea, de regulă, durată scurtă. Spre deosebire de atacurile de panică, anxietatea anticipatorie este declanșată de un semnal identificabil, real sau imaginar, care a ajuns să fie asociat cu pericolul. Această formă de anxietate tinde să reacționeze la benzodiazepine și la agenți betablocanți precum propranololul (Goodwin și Guze, 1979; Klein, 1981; Sheehan, 1982). *Anxietatea cronică* (generalizată) este o senzație persistentă de tensiune care nu poate fi corelată cu amenințări externe vizibile; ea poate să fie sau nu redusă de benzodiazepine (Mayer-Gross, 1969).

Atacurile de panică, produse subit și fără un factor declanșator vizibil, nu se află sub un control vizibil din partea stimulilor. Spre deosebire de ele, anxietatea anticipatorie și cea cronică se află într-o anumită măsură sub controlul stimulilor. Această trăsătură sugerează că ambele forme sunt învățate cel puțin parțial. Altfel spus, fiecare dintre ele implică învățarea unei relații (sau a absenței unei relații) între un stimul neutru și un stimul amenințător.

Ideea că anxietatea este înnăscută și că un stimul neutru poate fi asociat cu ea prin învățare provine din două surse. În primul rând, activitatea din domeniul biologiei comparate și evolutive, începând cu cea a lui Darwin (1873/1967) și Romanes (1883, 1888), a arătat că majoritatea animalelor au, la fel ca oamenii, un repertoriu de comportamente defensive înnăscute. Conștient de contribuțiile lui Darwin și Romanes, William James a avansat în 1893 ipoteza că, la animale și la om, aceste comportamente defensive predeterminate sunt declanșate de anxietate, o tendință înnăscută de a reacționa prin frică la situațiile periculoase. Ideea că anxietatea poate fi învățată a fost susținută experimental de descoperirea făcută de Pavlov la începutul secolului XX că reflexele de apărare pot fi modificate prin experiență și că pot fi declanșate de un stimul care înainte era neutru. Astfel, în 1927, Pavlov remarcă utilitatea unei astfel de învățări prin asociere pentru supraviețuirea animalului:

Este foarte evident că, în condiții naturale, animalul normal trebuie să reacționeze nu numai la stimuli care aduc ei înșiși beneficii sau vătămări imediate, ci și la alți agenți fizici sau chimici [...] care, în sine, nu fac decât să semnaleze apropierea acestor stimuli; pentru că nu vederea sau auzirea animalului de pradă este vătămătoare pentru animalele mai mici, ci colții și ghearele acestuia. (Pavlov, 1927, p. 14.)

O afirmație similară a fost făcută, independent, de către Freud. Întrucât stimulii dureroși sunt asociați adesea cu stimuli neutri, simbolici sau reali, Freud a postulat că asocierea repetată a unui stimul neutru cu un stimul nociv poate face ca stimulul neutru să fie perceput drept periculos și să declanșeze singur reacția de anxietate. Plasând acest argument într-un context biologic, Freud scria în 1926:

Este deci un progres în autoapărarea noastră atunci când o astfel de situație traumatică de neajutorare nu este lăsată pur și simplu să se întâmple, ci este prevăzută. Situația în care este conținută condiția unei astfel de așteptări se numește situație de pericol și în ea se dă *semnalul de angoasă*. [s. n.] (Freud, 1925–[1926]/2001, p. 259)

Pe lângă faptul că atât Pavlov, cât și Freud considerau că anxietatea poate fi învățată, fiecare dintre ei o avut importantă intuiție: capacitatea de a manifesta reacții defensive anticipatorii la semnalele de pericol este adaptativă din punct de vedere biologic. Anxietatea ca semnal („angoasa-semnal”) îl pregătește pe individ de fugă sau luptă dacă pericolul este extern. Pentru pericolul intern, Freud a avansat ipoteza că mecanismele psihice de apărare iau locul fugii sau retragerii reale. Aici voi face numai un comentariu de avertisment: simplul fapt că multe aspecte ale anxietății pot fi învățate și, așadar, dobândite nu exclude posibila contribuție a unei predispoziții genetice la anxietate. De fapt, ceea ce moștenim pare să fie predispoziția de a învăța anumite relații între stimuli (Cohen *et al.*, 1951; Crowe *et al.*, 1980; Goodwin și Guze, 1979; Pauls *et al.*, 1980; Sargant și Slater, 1963; Sheehan, 1982; Slater și Shields, 1969).

Anxietatea poate fi studiată prin modele bazate pe cercetări asupra animalelor

La oamenii care suferă de anxietate anticipatorie, un stimul-semnal este luat drept predictor al apariției unui stimul aversiv (Estes și Skinner, 1941; Miller, 1948; Mowrer, 1939; Pavlov, 1927). Prin contrast, se crede că anxietatea cronică sau fără semnal survine atunci când oamenii învață fie că pericolul este

asociat cu o gamă largă de semnale omniprezente din mediu, fie că pericolul este prezent întotdeauna și nu este anunțat de niciun semnal (Kandel, 1976; Seligman, 1975). Ca urmare, anxietatea cronică este declanșată într-o manieră mai puțin discriminativă.

Odată cu recunoașterea tipurilor distincte de anxietate dobândită, demersurile experimentale și-au îndreptat interesul spre elaborarea de modele animale pentru studierea fiecărui tip. Din lucrul cu modele experimentale a reieșit limpede, în scurt timp, că animalele pot învăța să manifeste aspecte ale anxietății anticipatorii și cronice. Aceste dovezi au întărit distincția clinică inițială între anxietatea anticipatorie și cea cronică și vin în sprijinul convingerii că aceste forme de anxietate sunt învățate și la om. (Pentru discuții anterioare pornind de la modelele animale, vezi Dollard și Miller, 1950; Estes și Skinner, 1941; Hammond, 1970; Miller, 1948; Mowrer, 1939.)

Întrucât considerăm că anxietatea este tipic umană, este important să trecem în revistă dovezile care arată că animalele simple pot să învețe anxietatea și că la aceste animale frica condiționată aproximează anumite forme de anxietate întâlnite la oameni. Voi argumenta că frica condiționată clasic și sensibilizarea pe termen lung oferă modele ale anxietății anticipatorii și respectiv cronice (vezi Figura 4-1).

În condiționarea clasică (pavloviană), un animal învață să asocieze doi stimuli, un stimul *condiționat* (sau semnal) (SC) și un stimul *necondiționat* (sau de întărire) (SN). SN, prin definiție, declanșează la animal un reflex efector sau o reacție instinctivă care se numește reacție necondiționată, deoarece este prezentă înaintea condiționării. Prin contrast, SC nu trebuie să declanșeze o reacție reflexă înainte de a avea loc condiționarea. După asocieri repetate, animalul învață să asocieze SC cu SN și, ca urmare, va prezenta cu consecvență reacții condiționate la SC care se aseamănă deseori cu reacția înăscută, necondiționată la SN. În experimentul clasic al lui Pavlov, hrana (făină de carne) servea drept SN și declanșa o reacție înăscută, salivă reflexă. După ce hrana a fost asociată de mai multe ori cu un stimul neutru, un ton sonor, tonul sonor a ajuns să declanșeze cu consecvență salivă. Pentru ca asocierea să fie eficientă, Pavlov a constatat că trebuie să prezinte tonul sonor și hrana într-o anumită succesiune: tonul trebuia să preceadă hrana la fiecare situație de exersare. Aceasta, deoarece, așa cum vom vedea mai târziu, animalul învața de fapt în timpul condiționării clasice că tonul sonor *prevestește* hrana. Animalul salivează după tonul sonor spre a se pregăti pentru hrană. Așadar, dacă succesiunea asocierii este inversată (condiționare inversă), animalul nu reacționează la tonul sonor prin salivă.

Anxietate anticipatorie (semnalată)	Anxietate cronică (nesemnalată)
Semnalul neutru prevestește pericolul (anxietate)	Nu există semnale care să prevestească pericolul ca urmare
Lipsa semnalului neutru prevestește siguranța (anxietate lipsă)	Nu există semnale care să prevestească siguranța (anxietate cronică)
Condiționare aversivă	Sensibilizare
Semnalul neutru (SC) prevestește stimulul aversiv (SN)	Nu există semnal neutru (SC) care să prevestească stimulul aversiv (SN)
Lipsa SC prevestește absența SN	

Figura 4-1. Două forme de învățare care dau naștere la două forme de anxietate.

Comparație între anxietatea anticipatorie și modelul ei animal, condiționarea aversivă, și anxietatea cronică și modelul ei animal, sensibilizarea pe termen lung.

Pavlov a mai constatat că prin varierea naturii SN poate determina tipuri diferite de învățare. Stimulii necondiționați care satisfăceau nevoile animalului sau care îi sporeau șansele de supraviețuire dădeau naștere la *învățare apetitivă*, care ducea la satisfacție și în cele din urmă la sațietate. Stimulii necondiționați care amenințau supraviețuirea, cum ar fi un șoc dureros, produceau *învățare aversivă*, ducând la frică condiționată (Estes și Skinner, 1941; Mowrer, 1939; Watson și Rayner, 1920).

Există o relație între condiționarea aversivă la animale și anxietatea specifică la om? Unul dintre primele experimente de aplicare a condiționării aversive la oameni a arătat cum poate condiționarea clasică să dea naștere la anxietate anticipatorie. În 1920, Watson și Rayner au constatat că un sugar pe care îl studiau plângea cu ușurință (Watson și Rayner, 1920). Zgomotul puternic și subit s-a dovedit a fi un SN deosebit de eficient pentru declanșarea reacției necondiționate, plânsul. Au adăugat apoi un SC neutru, un șobolan alb care inițial nu declanșa plânsul. După mai multe asocieri ale SC cu SN, sugarul începea să plângă în clipa în care îi era arătat șobolanul alb: SC, anterior neutru, determina reacția condiționată.

Condiționarea aversivă poate duce la ambele forme de anxietate, depinzând de modalitatea de prezentare a stimulului aversiv: în manieră semnalată sau

nesemnălată (Figura 4-1). După cum au subliniat Mowrer (1939) și Miller (1948), prezența unui SC, ca un semnal care prevestește apariția stimulului aversiv (SN), îi permite animalului să învețe să-și concentreze anxietatea asupra unui anumit eveniment din timp (vezi, de asemenea, Estes și Skinner, 1941; Pavlov, 1927). Prin contrast, expunerea repetată la stimulul aversiv *fără* un stimul-semnal determină o anxietate cronică (sensibilizare de lungă durată), după cum au arătat Seligman (1975) și Pinsky, Henning, Carew și cu mine (Pinsky *et al.*, 1973) (pentru o trecere în revistă, vezi Kandel, 1975).

Seligman (1975) folosea următoarea analogie pentru a ilustra distincția dintre cele două forme de anxietate în ce privește adaptarea biologică. Să ne imaginăm o lume în care fiecare stimul aversiv capabil să cauzeze durere și, prin aceasta, frică este prevestit corect și invariabil de un stimul neutru scurt, astfel că prezența aceluia stimul neutru ajunge să determine un episod scurt de anxietate. Câtă vreme stimulul-semnal nu este prezent, animalul poate să se relaxeze și să facă ce vrea. O consecință a predictibilității evenimentelor traumatiche este faptul că absența evenimentelor traumatiche este predictibilă și ea. Când însă evenimentele aversive sunt imprevizibile, siguranța este și ea imprevizibilă: nu există niciun eveniment demn de încredere care să arate că nu se va produce trauma. În lipsa unui semnal al siguranței, organismele rămân într-o stare de anxietate cronică. Potrivit acestei concepții, oamenii și animalele caută semnale ale siguranței (Seligman, 1975). Ei caută predictorii ai pericolului, deoarece aceștia oferă totodată informații despre siguranță (Badia și Culbertson, 1970; Badia *et al.*, 1967; Weiss, 1970).

Așadar, atât la oameni, cât și la animalele de laborator, anxietatea semnalată (anticipatorie) se deosebește de anxietatea nesemnălată (cronică) prin faptul că anxietatea semnalată este predictivă în ce privește cauzele, pe când anxietatea nesemnălată este complet nepredictivă. Prin urmare, cele două variante ale antrenării aversive la care ne-am referit deja simulează diferența esențială între anxietatea anticipatorie și cea cronică.

Foarte probabil, mecanismele subiacente ale anxietății sunt comune de-a lungul filogeniei

O implicație a acestor observații este faptul că apariția anxietății anticipatorii și a celei cronice la animale depinde de mecanismele prin care animalele procesează informații despre relațiile predictive dintre diferite evenimente din mediu. O perspectivă utilă asupra acestor chestiuni a fost oferită de cercetătorii

în psihologie cognitivă, care au arătat că învățarea presupune o procesare și o elaborare mentală considerabile a informațiilor senzoriale, rezultatul fiind acela că oamenii și animalele își formează reprezentări interne („structuri cognitive”) ale evenimentelor din mediu care permit decizii comportamentale flexibile (pentru analize, vezi Bindra, 1978; Bolles și Fanselow, 1980; Dickinson, 1980; Rescorla, 1978).

Dacă învățarea la oameni și la alte animale superioare presupune formarea anumitor structuri cognitive, n-ar fi oare de așteptat ca unele aspecte ale respectivelor mecanisme cognitive să fie similare la oameni și la animalele simple precum melcul *Aplysia*? Un bun motiv de a crede că așa vor sta lucrurile constă în consecințele adaptării la presiunea evoluției. Animalele între care există mari diferențe de habitat și de moștenire se confruntă totuși cu aceleași probleme de adaptare și supraviețuire, probleme în care sunt utile învățarea și luarea flexibilă a deciziilor. Când niște specii diferite se confruntă cu o constrângere comună impusă de mediu, ele prezintă deseori tipare omologe de adaptare, deoarece o soluție încununată de succes la o provocare din mediu, apărută mai întâi la un strămoș primitiv comun, va continua să fie moștenită câtă vreme rămâne utilă și presiunea selectivă este prezentă. După cum s-a exprimat fizicianul Weisskopf (1981), „naturii îi place să refolosească vechile trucuri”. În plus, presiunile comune exercitate de mediu duc deseori la formarea independentă de procese analoge funcțional la specii înrudite de departe.

Ce constrângere ar fi putut să modeleze sau să întrețină un mecanism cognitiv comun de învățare la o mare varietate de specii? Testa (1974) și Dickinson (1977) au argumentat că, pentru a funcționa eficient, animalele trebuie să recunoască anumite relații-cheie dintre evenimentele din mediul lor. Ele trebuie să fie capabile să-i recunoască pe membrii propriei specii și să se înmulțească cu ei și să evite chiar și speciile cu care se înrudesc îndeaproape; trebuie să caute alimente hrănitoare și să evite alimentele otrăvitoare. Există două moduri prin care un animal ajunge la astfel de cunoștințe: informațiile corecte pentru fiecare alegere pot fi programate dinainte în sistemul nervos al animalului sau capacitatea de a alege corect dintre alternative poate fi dobândită prin învățare. Programarea genetică și de dezvoltare ar putea fi suficientă pentru toate comportamentele paraziților simpli și ale anumitor forme de viață independente precum nematodul *C. elegans*, care există într-un mediu limitat și relativ invariabil la nivelul solului. Dar animalele mai complexe au nevoie probabil de multă învățare pentru a face față eficient situațiilor variate sau noi. Animalele complexe trebuie să-și sporească la maximum capacitatea de

a ordona lumea. O cale eficientă de a face acest lucru constă în capacitatea de a învăța lucruri despre relațiile predictive între evenimente corelate.

Dat fiind faptul că omul și animalele de laborator ar trebui să aibă capacitatea de a învăța relații predictive, oare aceste relații au în comun niște proprietăți care să constituie o presiune evolutivă universal selectivă? Da, au. În primul rând, predictorii precedă întotdeauna evenimentul semnalat, iar în al doilea rând, sunt puternic corelați cu acesta; furnizează informații optime despre probabilitatea producerii lui. Așa cum au argumentat Dickinson (1980, 1981) și Testa (1974), aceste proprietăți distinctive ale relațiilor predictive sunt atât de importante, încât probabil că stau la baza unor răspândite presiuni de adaptare și evolutive ce au acționat asupra tuturor animalelor și au sporit șansele de supraviețuire ale acelor specii capabile să le ia în calcul (pentru o discuție corelată, vezi și Staddon și Simelhag, 1971). Ca urmare, unii psihologi cred că la toate speciile capabile de învățare există mecanisme asociative comune de învățare și că aceste mecanisme sunt concepute să recunoască și să stocheze informații despre relațiile predictive din mediu (Dickinson, 1980; Rescorla, 1968, 1973, 1978, 1979). După cum am văzut deja, această chestiune nu era nouă, ci a fost abordată pentru prima oară de William James în 1892, când, călcând pe urmele lui Darwin, a argumentat cu obișnuita lui capacitate de a anticipa că procesele psihice s-au format pentru a îndeplini funcții adaptative la animalele aflate în lupta cu un mediu complex: „Datele obiective mentale nu pot fi studiate separat de mediul fizic de care animalele iau cunoștință [...]. Facultățile noastre interne sunt *adaptate dinainte la caracteristicile lumii în care trăim*, adaptate, adică, în așa fel încât să ne garanteze siguranța și prosperitatea în mijlocul ei [...]. Pe scurt, mintea și lumea au evoluat laolaltă și, ca urmare, se potrivesc una cu alta” (James, 1892, p. 4).

Care este dovada că animalele sunt experte în învățarea relațiilor predictive? De fapt, până nu demult, specialiștii în psihologia animală credeau că condiționarea clasică depinde numai de contiguitatea temporală: un stimul condiționat trebuie doar să preceadă stimulul necondiționat întăritor cu un anumit interval de timp esențial pentru a fi condiționat în mod eficient (Gormezano și Kehoe, 1975; Guthrie, 1935). Totuși, această idee simplă pare inadecvată. Dacă animalele ar învăța să desprindă informații predictive prin simpla producere a două evenimente în contiguitate temporală strânsă, ele ar putea ajunge la o varietate de idei eronate cu privire la semnalele din mediu și ar începe să se comporte dezadaptativ. Lumea e plină de arbitrariu și câteodată două evenimente se produc împreună fără ca între ele să existe o corelație semnificativă sau o legătură cauzală.

Analizele învățării efectuate de Prokasy (1965), Rescorla (1968), Kamin (1969), Mackintosh (1974), Wagner (1976) și colegii lor au arătat că condiționarea clasică se realizează cel mai bine atunci când pe lângă *contiguitate* există și *dependență* — o relație cu adevărat predictivă — între stimulul condiționat (sau indicator) și stimulul necondiționat (Dickinson, 1980, 1981; Rescorla, 1973, 1978; Rescorla și Wagner, 1972). Condiționarea clasică dă rezultate nu numai pentru că SC și SN sunt asociate temporal, ci și pentru că există intervale de timp între asocieri succesive, în care SN nu apare. Așadar, pe lângă asocierea în timp, semnalul și întăritorul trebuie să fie corelate pozitiv; semnalul trebuie să indice o probabilitate crescută că întăritorul va apărea. Ca urmare, pare probabil ca animalele să învețe atât de ușor condiționarea clasică și, poate, toate formele de învățare asociativă deoarece *creierul a evoluat pentru a le permite animalelor să diferențieze evenimentele care survin împreună în mod consecvent și previzibil de cele între care nu există o astfel de legătură*.

Comportamentalismul, psihologia cognitivă și renașterea perspectivei psihanalitice

Aceste câteva argumente arată că explicațiile procesului de învățare bazate numai pe contiguitatea temporală sunt limitate. Poziția comportamentalistă, care a pus accent pe contiguitatea temporală (Gormezano și Kehoe, 1975; Guthrie, 1959; Skinner, 1957), a întâmpinat totodată dificultăți în ce privește abordarea chestiunilor esențiale pentru alte sectoare ale comportamentului și învățării (pentru critici ale poziției comportamentaliste vezi Chomsky, 1959; Kandel, 1976; Neisser, 1967; Rescorla, 1978; Tolman, 1932). Măsurătorile obiective ale comportamentului prin analiza stimulilor și a reacțiilor sunt, evident, importante în studierea comportamentului. Ele sunt singurii indici ai comportamentului care pot fi manipulați experimental și singurii care pot fi măsurați obiectiv. Mai mult chiar, cea mai utilă definiție a comportamentului — *mișcare observabilă* — provine din comportamentalismul tradițional. Chiar și așa, în ciuda faptului că psihologia îi este profund îndatorată tehnic și conceptual comportamentalismului, există o diferență substanțială între concepția despre viața psihică susținută de comportamențiști precum Watson și Skinner și cea pe care o găsesc utilă majoritatea celor care studiază comportamentul în prezent (Klatzky, 1980; Neisser, 1967; Posner, 1973; Seligman și Meyer, 1970). Concepția comportamentalistă extremă (Watson, 1913, 1925) este aceea potrivit căreia comportamentul observabil este sinonim cu viața psihică. Această

concepție definește în mod îngust o realitate mai vastă, viața psihică, prin prisma tehnicilor științifice disponibile pentru studierea ei. Procedând astfel, această abordare neagă existența conștiinței și a psihismului, a sentimentelor și a motivațiilor inconștiente, doar pentru că ele nu pot fi studiate obiectiv. Sunt necesare perspective mai largi, ca acelea folosite de psihologia cognitivă, ca să poată fi explicate capacitățile comportamentale ale oamenilor și animalelor deopotrivă (Dickinson, 1980; Dickinson și Macintosh, 1978; Griffin, 1982; Kandel, 1976). Psihologii cognitivști au subliniat bogăția reprezentărilor interne care se interpun între stimuli și reacție. Chiar și achiziția sarcinilor asociative simple de către nevertebrate presupune învățarea unor relații predictive surprinzător de complexe, ceea ce sugerează că numeroase animale ar putea să-și formeze reprezentări „cognitive” ale relațiilor dintre evenimentele din mediul lor (Sahley *et al.*, 1981).

În trecut, a atribui o anumită trăsătură comportamentală unui proces psihic inobservabil excludea practic problema din cadrul studiului biologic direct, deoarece complexitatea creierului constituia o barieră în calea oricărei analize biologice complementare. Însă sistemul nervos al nevertebratelor este foarte accesibil unei analize celulare a comportamentului, inclusiv a anumitor reprezentări interne ale experiențelor cu mediul care pot fi explorate acum detaliat. Acest lucru încurajează convingerea că anumite elemente ale mentației cognitive relevante pentru oameni și corelate cu teoria psihanalitică pot fi explorate direct și nu mai trebuie să fie doar deduse.

Perspectiva psihanalitică a fost devalorizată în ultima vreme, iar în Statele Unite se află în declin. Postulatele ei se bazează mult pe constructe intermediare: pe un aparat psihic al activității psihice inconștiente și conștiente și pe pulsuni libidinale și agresive ipotetice. Unele dintre aceste idei sunt vagi și toate sunt greu de cuantificat. Ca urmare, explorarea teoriilor psihanalitice a fost împiedicată de lipsa posibilităților de confirmare experimentală. Chiar și așa, gândirea psihanalitică a fost deosebit de valoroasă prin faptul că recunoaște diversitatea și complexitatea experienței psihice umane, pentru că a sesizat importanța factorilor genetici și dobândiți (sociali) deopotrivă în formarea reprezentării psihice a lumii și pentru că privește comportamentul ca fiind bazat pe acea reprezentare. Punând accentul pe structura psihică și pe reprezentarea internă, psihanaliza a servit drept sursă pentru psihologia cognitivă modernă, o psihologie care a subliniat importanța logicii operațiilor psihice și a reprezentărilor interne. Așa cum cred că vigoarea actuală a psihologiei cognitive va fi întărită de contactul cu neurobiologia celulară a comportamentului prin studiile efectuate pe sisteme simple precum nevertebratele, cred, de

asemenea, că apariția unei neuropsihologii empirice a cogniției, bazată pe neurobiologia celulară, poate determina o renaștere a psihanalizei științifice. Această formă a psihanalizei ar putea fi întemeiată pe ipoteze teoretice care sunt mai modeste decât cele aplicate anterior, dar care sunt mai testabile, deoarece se vor afla mai aproape de investigația experimentală.

În restul acestei lucrări voi încerca să documentez aceste idei descriind studii care au urmărit elaborarea unui model animal, *Aplysia*, atât pentru anxietatea anticipatorie, cât și pentru anxietatea cronică, model ce permite explorarea mecanismelor celulare și moleculare ale acestora.

***Aplysia* prezintă aspecte ale anxietății anticipatorii și cronice**

Datorită limbajului, știm că la oameni anxietatea este subiectivă într-o măsură importantă. Evaluând anxietatea la animale, trebuie să ne bazăm exclusiv pe deducțiile desprinse din manifestări obiective. Deși corespondența celor două tipuri de anxietate cu cele două forme de laborator, definite obiectiv, ale învățării aversive este imperfectă, analogia este utilă deoarece permite explorarea experimentală a unor aspecte ale anxietății dobândite. Posibilitatea de a studia aspecte ale anxietății la animale precum șobolanii și maimuțele nu este surprinzătoare. Este însă surprinzător — cel puțin ne-a surprins, pe colegii mei, Terrell Walters și Thomas Carew și pe mine — să constatăm că și animalele mai simple, precum melcul marin *Aplysia*, manifestă modificări de comportament care, prin deducție, se aseamănă cu anxietatea și care pot fi folosite ca model al anxietății în forme superioare. Avantajul nevertebratelor față de maimuțe și șobolani este faptul că au un sistem nervos mult mai simplu, ceea ce oferă prilejul de a explora mecanismele celulare și moleculare ce contribuie la anxietate.

Subliniez de la bun început că nici măcar în momentele mele cele mai optimiste nu cred că este probabil ca mecanismele anxietății la animalele simple să fie identice cu cele de la oameni. Aș argumenta însă că, în acest stadiu timpuriu al cunoașterii mecanismelor biologice ale anxietății, precizia potrivirii nu are importanță critică. Acum, la început, este important să aflăm ceva semnificativ despre mecanismele prin care *orice* formă de anxietate apare la *orice* animal, oricât de simplu ar fi animalul (sau anxietatea). Date fiind caracterul adaptativ biologic al anxietății și aparenta ei conservare la diferitele specii, pare probabil ca o analiză riguroasă a mecanismelor anxietății la orice animal

să se dovedească instructivă pentru înțelegerea anxietății la om. O analogie din evoluțiile recente de pe terenul biologiei moleculare subliniază această idee. S-a demonstrat recent că reglarea exprimării genelor la eucariote (celule animale) este mai complexă decât la procariote (bacterii) (pentru analize, vezi Crick, 1979; Darnell, 1979; Gilbert, 1978; Lewin, 1980; Stryer, 1981). Chiar și așa, aproape tot ce s-a aflat despre bacterii se aplică la celulele animale și, fără fundamentul oferit de activitatea anterioară pe bacterii, înțelegerea reglării genelor la animale ar fi și acum la un nivel incipient.

La fel ca în cazul oamenilor, *Aplysia* manifestă stări comportamentale asemănătoare cu anxietatea anticipatorie (sau frica), drept răspuns la o paradigmă de condiționare aversivă clasică, și cu anxietatea cronică, drept răspuns la o paradigmă de sensibilizare de lungă durată (Walters *et al.*, 1979, 1981) (Figurile 4-2 și 4-3). Acest lucru este demonstrat foarte clar folosind același stimul necondiționat aversiv (un șoc puternic aplicat la nivelul capului) în timpul antrenării și aceeași modalitate de testare (locomoția în scopul fugii ca reacție la un șoc slab aplicat la nivelul cozii), pentru a se evalua învățarea

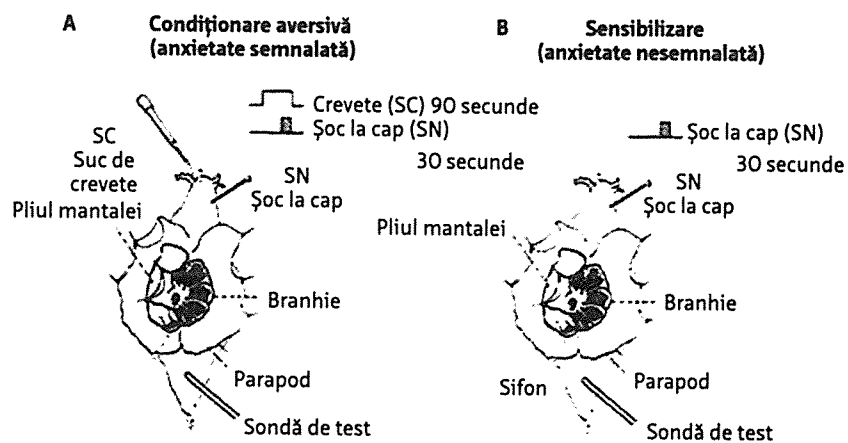


Figura 4-2. Aranjamentele experimentale pentru studiul condiționării aversive și a sensibilizării de lungă durată la *Aplysia*.

În ambele cazuri, un stimul nociv puternic aplicat asupra capului servește drept stimul necondiționat (SN), iar o sondă de test slabă aplicată asupra cozii declanșează locomoția în scopul fugii și alte reflexe de apărare.

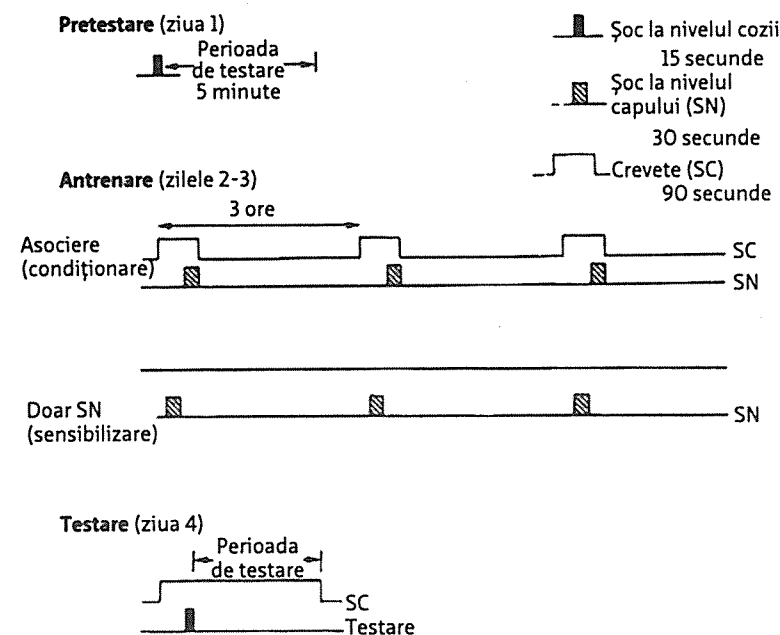


Figura 4-3. Protocoalele experimentale folosite la *Aplysia* pentru condiționare și sensibilizare.

Stimulul-test a constat într-o succesiune de impulsuri electrice aplicate la nivelul cozii. SN a constat într-un șoc la nivelul capului. SC a constat în 1,5 ml de extract crud de crevete. Aceste proceduri au fost identice pentru grupul condiționat prin asociere și cel prin sensibilizare, exceptând faptul că al doilea grup nu a fost expus la SC în timpul antrenării.

În ambele paradigme. Gradul de anxietate învățată este determinat prin măsurarea locomoției în scopul fugii prezentată de animal după antrenare. Singura diferență între antrenarea în vederea sensibilizării și condiționarea clasică este prezența, în al doilea caz, a stimulului condiționat (stimulul-semnal), asociat în mod specific cu șocul la nivelul capului (Figura 4-3). Un semnal deosebit de eficient este un stimul chimic neutru, extractul de crevete. *Aplysia* este erbivor, hrănindu-se numai cu alge. Deși în mod normal ignoră crevetele, chemosensibilitatea sa poate detecta cu ușurință prezența acestuia. Așadar, crevetele poate fi un semnal eficient.

Cele două proceduri de antrenare determină două forme de anxietate condiționată care se deosebesc în principal prin specificitatea lor față de semnalul neutru. Pentru a demonstra această diferență, Walters și asociații (1979) au testat grupul condiționat și cel sensibilizat de două ori (Figura 4-4), mai întâi în absența SC și apoi în prezența lui. Animalele antrenate cu un stimul

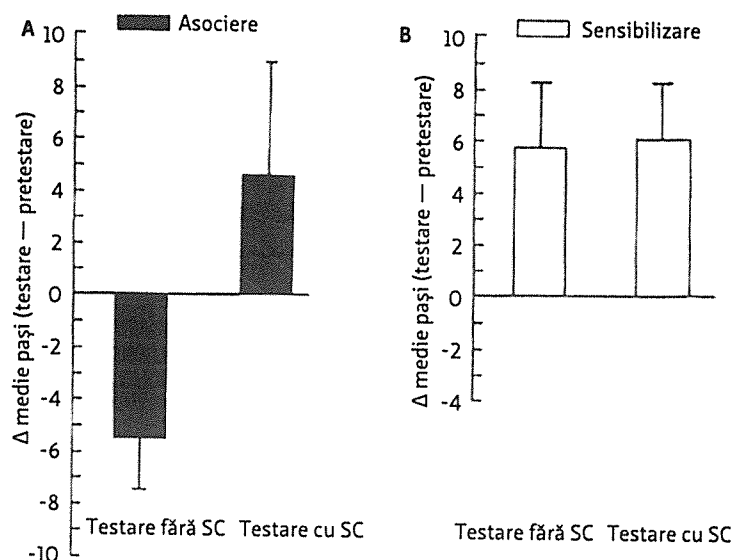


Figura 4-4. Compararea reacțiilor animalelor condiționate (prin asociere) și sensibilizate după antrenare.

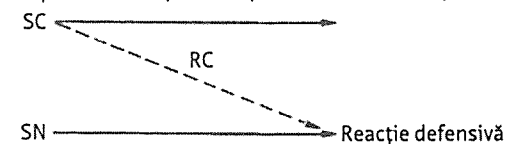
Sunt prezentate diferențele între scorul la pretestare și la testare pentru două administrări ale stimulului de testare: una în absența SC, iar cealaltă (după trei ore), în prezența SC. Cifra 0 pe scală reprezintă numărul mediu de pași de locomoție în scopul fugii făcuți la pretestare. Animalele cu condiționare prin asociere au prezentat semnificativ mai multă locomoție după antrenare decât înainte atunci când au fost testate în prezența SC, dar nu și când au fost testate în absența SC. Animalele sensibilizate au făcut semnificativ mai mulți pași în scopul fugii decât înainte de antrenare, atât în prezența SC, cât și în absența lui.

Sursă: Adaptat după Walters *et al.*, 1979.

asociat nu au prezentat nicio sporire a locomoției în scopul fugii când au fost testate în absența SC; însă când semnalul era prezent, acest grup a prezentat semnificativ mai multă locomoție în scopul fugii decât o făcuse la același stimul de test în absența stimulului-semnal sau înaintea antrenării. Pentru animalele antrenate cu un semnal indicator, prezența acestui semnal neutru este necesară pentru a se manifesta anxietatea; așadar, ele prezintă o formă de anxietate anticipatorie. În absența semnalului, animalele nu prezintă deloc neliniște. Prin contrast, animalele sensibilizate cronic, antrenate fără un stimul-semnal, prezintă o reactivitate în general sporită, care nu este influențată de prezența sau absența semnalului, și, astfel, prezintă o formă de anxietate cronică.

Anxietatea anticipatorie la om și anxietatea la *Aplysia* sunt comparabile și prin tiparul efectelor determinate de anxietate. Unii comportamențaliști, între care Pavlov (1927), au presupus că anxietatea anticipatorie rezultă din înlocuirea stimulilor: reacția învățată la stimulul care era anterior neutru ajunge să determine aceeași reacție fățișă ca și stimulul dureros. Prin contrast, Freud, în anumite privințe întemeietorul psihologiei cognitive moderne, presupunea că pericolul real determină o stare internă pe care, așa cum am văzut-o, o numea „angoasă în fața unui pericol real”. Un semnal neutru, argumenta el, care ajunge să fie asociat cu pericolul poate să declanșeze o varietate de reacții, care pot să se deosebească foarte mult de reacția la trauma reală pe care o prevestește semnalul. Mai mult, reacția imediată la semnalul de pericol nu este o reacție fățișă, ci o stare internă de tensiune, o pregătire sporită pentru acțiune, pe care Freud

1. Concepția comportamențaliștilor despre anxietatea anticipatorie



2. Concepția lui Freud despre anxietatea anticipatorie

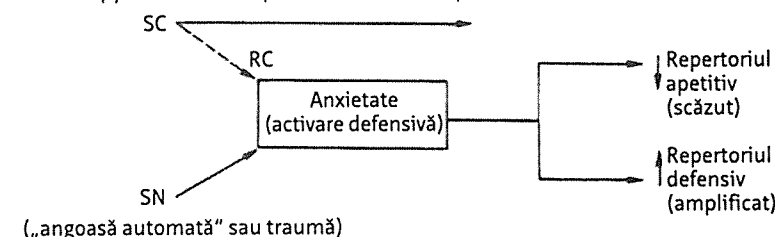


Figura 4-5. Comparație între concepția comportamențaliștilor și cea a lui Freud despre anxietatea anticipatorie.

Comportamențaliștii văd anxietatea ca pe o formă de substituție a stimulului. Inițial, reacțiile defensive se produc numai ca reacție la SN. După asocierea SC cu SN, SC determină aceleași reacții defensive declanșate de SN (o reacție condiționată, RC). Potrivit concepției lui Freud (și concepției psihologiei cognitive moderne), învățarea anxietății anticipatorii presupune înzestrarea unui stimul neutru cu capacitatea de a declanșa o stare internă — anxietate sau activare defensivă — care modulează apoi, într-o manieră concordantă motivațional, nu doar o singură reacție, ci o întreagă familie de reacții sau un repertoriu comportamental.

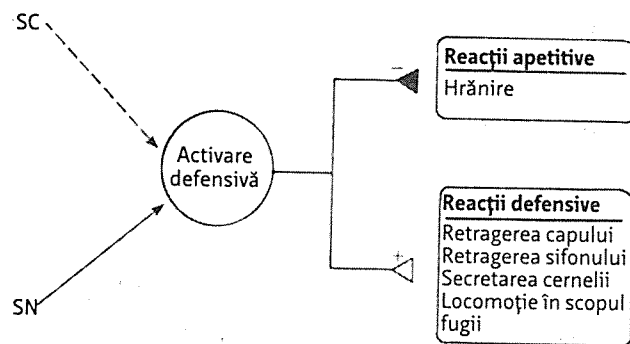


Figura 4-6. Condiționarea anxietății anticipatorii la *Aplysia*.

Condiționarea este concordantă cu o interpretare cognitivă în cadrul căreia SN declanșează o stare motivațională (activare defensivă) care ajunge apoi să fie asociată, cu SC după asocieri repetate. Această stare motivațională suprimă comportamentul apetitiv și mărește reacțiile defensive.

Sursă: Reprodus după Walters, E.T., Carew, T.J., Kandel, E.R.: „Associative Learning in *Aplysia*: Evidence for Conditioned Fear in an Invertebrate”. *Science* 211: 504–506, 1981. Folosit cu permisiunea Asociației Americane pentru Progresul Științei.

o numea „angoasă-semnal”. Semnalând frica, anxietatea motivează sistemele comportamentale de reacție menite să reducă pericolul. În concepția lui Freud, anxietatea este o stare motivațională, o activare defensivă, similară cu alte stări motivaționale determinate de foame, sete sau nevoia de sex (Figura 4-5).

La oameni și la alte mamifere, concepția lui Freud pare corectă. Atât anxietatea cronică, cât și cea anticipatorie reprezintă o stare motivațională (de apărare) ce pregătește pentru pericolul așteptat, pregătire care nu se exprimă neapărat în activitate motorie. Ca atare, aceste forme de anxietate au două caracteristici. Ele acționează nu doar asupra unei singure reacții, ci este probabil să angajeze un repertoriu de reacții, unele componente ale acestora fiind intensificate și altele fiind suprimate, iar efectele sunt concordante din punct de vedere motivațional: reacțiile defensive sunt intensificate, iar reacțiile apetitive sunt suprimate (Figura 4-5).

Pentru a testa posibilitatea ca și nevertebratele simple să fie capabile de a învăța să asocieze un stimul neutru cu o stare motivațională analogă cu anxietatea în timpul condiționării aversive, Walters și asociații (1981) au examinat efectul SC, după condiționarea aversivă (asocierea extractului de crevette cu șocul la nivelul capului), asupra a trei reacții de apărare, pe lângă locomoție:

două acte reflexe gradate (retragerea capului și a sifonului) și un act fix de tipul „tot sau nimic” (secretarea cernelii). De asemenea, au examinat efectele de suprimare ale SC asupra unui comportament apetitiv, hrănirea. Au constatat că aceste reacții sunt modulate de condiționare într-o manieră care este concordantă motivațional cu anxietatea la mamifere: reacțiile defensive sunt intensificate, iar reacțiile apetitive sunt inhibitate (Figura 4-6).

O formă simplă a anxietății cronice poate fi înțeleasă acum prin prisma mecanismelor sale biologice celulare

Știind că *Aplysia* prezintă forme elementare ale anxietății anticipatorii și ale celei cronice, suntem în măsură să explorăm mecanismele celulare ale fiecăreia și să examinăm relațiile dintre ele. Voi începe prin a lua în discuție sensibilizarea, modelul animal al anxietății cronice, deoarece această formă de anxietate a fost analizată detaliat atât la nivel celular, cât și la nivel molecular. Mă voi concentra asupra unui sistem defensiv foarte simplu, modulat de anxietate — retragerea sifonului și a branhiei —, deoarece el este înțeles cel mai bine (Figura 4-7).

Asemenea altor melci, *Aplysia* are o cameră respiratorie numită cavitatea mantalei, care adăpostește *branhia*. Această cavitate este acoperită de un înveliș protector, pliul mantalei, care se termină printr-o buză cărnăasă, *sifonul*. Când se atinge sifonul sau pliul mantalei, sifonul și branhia se contractă viguros, retrăgându-se în cavitatea mantalei. Reflexul de retragere a branhiei la stimularea sifonului este analog cu reacțiile defensive simple la oameni, cum ar fi retragerea mâinii de pe un obiect fierbinte.

Majoritatea celulelor nervoase care alcătuiesc circuitul neuronal (sau diagrama circuitului) al reflexului de retragere a branhiei au fost identificate (Figura 4-7). Tegumentul sifonului este inervat de 24 neuroni senzoriali și există șase neuroni motorii. Există, de asemenea, câțiva neuroni intermediari, dintre care unul determină inhibiția, iar alții cinci determină excitația. Neuronii senzoriali care transmit influxul de informație tactilă de la nivelul tegumentului sifonului se conectează direct cu mușchii branhiei, efectorii comportamentului. Examinând acest circuit neuronal în timpul sensibilizării, Castellucci și asociații (Castellucci și Kandel, 1976; Castellucci *et al.*, 1970) au constatat că un stimul care determină anxietate cronică la *Aplysia* duce la întărirea conexiunilor făcute de neuronii senzoriali cu celulele lor țintă: neuronii intermediari și neuronii motorii. Această întărire, numită facilitare presinaptică, funcționează astfel: un stimul nociv aplicat asupra capului activează un grup de

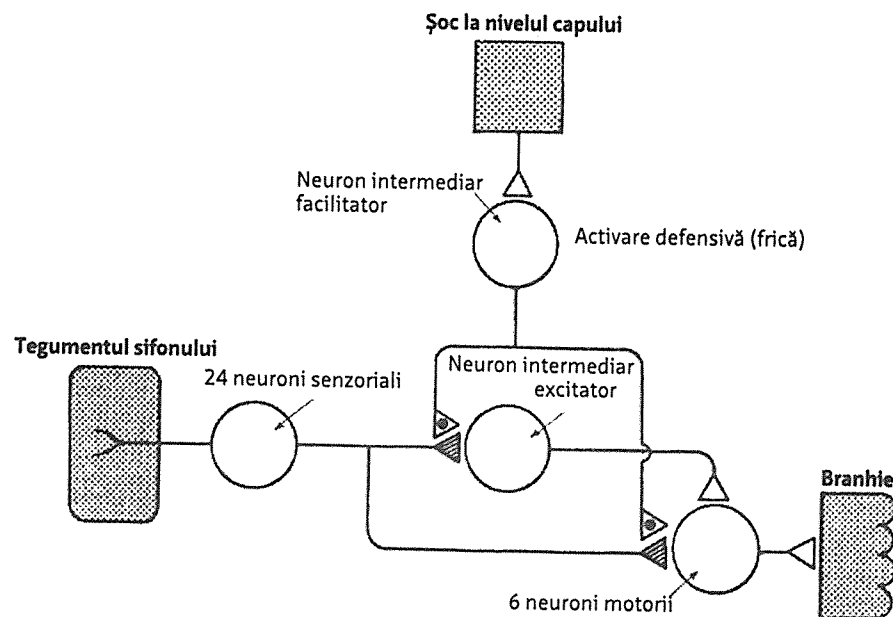


Figura 4-7. Circuitul neuronal care mediază sensibilizarea reflexului de retragere a branhiei la *Aplysia*. Neuronii intermediari și celulele motorii sunt celule unice, identificate.

celule — celulele L29 — despre care se crede că folosesc drept transmițător chimic un transmițător strâns înrudit cu serotonina (Bailey *et al.*, 1981; Hawkins *et al.*, 1981a, 1981b). Acest grup de celule facilitatoare funcționează ca un sistem de activare defensivă. Celulele acționează asupra terminațiilor sinaptice ale neuronilor senzoriali ai sistemului reflex pentru retragerea branhiei și amplifică tăria conexiunilor pe care le au aceste sinapse senzoriale cu neuronii motorii și cu cei intermediari (Hawkins, 1981; Hawkins *et al.*, 1981a, 1981b). Serotonina stimulează toate acțiunile acestei activări defensive și își produce acțiunea amplificatoare sporind cantitatea de AMP ciclic, mesagerul intracelular, la nivelul neuronilor senzoriali (Bernier *et al.*, 1982). Creșterea cantității intracelulare de AMP ciclic întărește la rândul ei conexiunile neuronilor senzoriali, facilitând eliberarea de transmițător la nivelul terminațiilor acestora (Brunelli *et al.*, 1976; Castellucci și Kandel, 1976) (Figura 4-8).

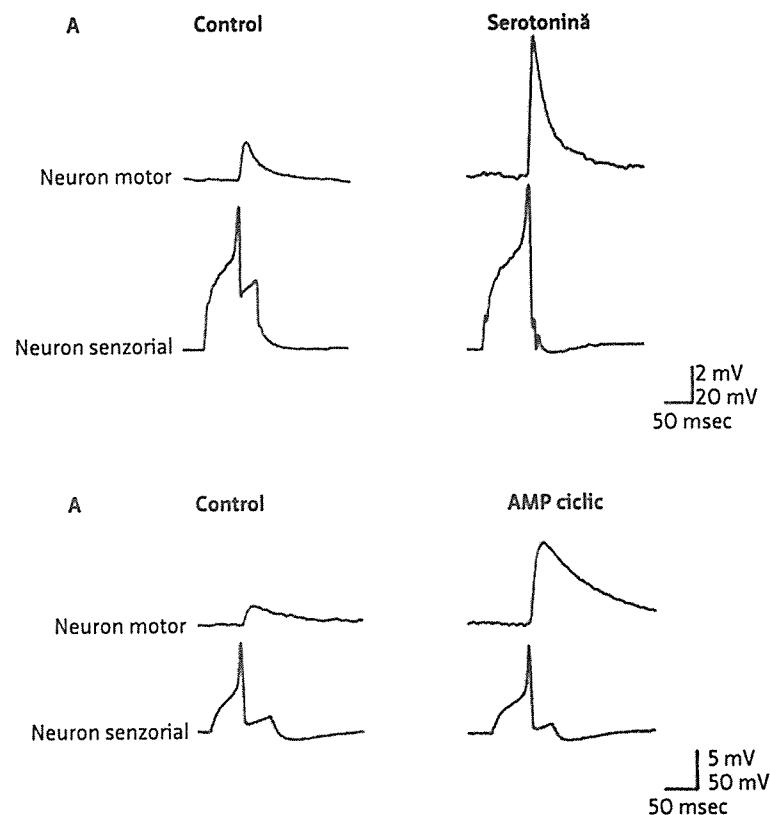


Figura 4-8. Aplicarea experimentală de serotonină și AMP ciclic pentru a simula facilitarea presinaptică la *Aplysia*.

În partea A, un neuron senzorial a fost stimulat cu serotonină de 15 ori în ritmul de o dată la 10 secunde și a produs un potențial postsinaptic excitator monosinaptic la nivelul unui neuron motor al branhiei sau al sifonului, după cum arată setul de înregistrări electrice din stânga. Între al 15-lea și al 16-lea potențial de acțiune, ganglionul a fost scăldat cu serotonină $M 10^{-4}$, ceea ce a determinat facilitarea presinaptică (dreapta). În partea B, cu AMP-ul ciclic, la fel ca în partea A, un neuron senzorial a fost stimulat o dată la 10 secunde, timp de 15 ori (stânga). Între al 15-lea și al 16-lea potențial de acțiune a fost injectat AMP ciclic în corpul celular al neuronului senzorial, determinându-se facilitare presinaptică (dreapta).

Sursă: Adaptat după Brunelli *et al.*, 1976.

O explicație moleculară a anxietății cronice

Pe baza studiilor de farmacologie și biochimie, am putut identifica o succesiune coerentă de etape biochimice care are loc la nivelul neuronilor senzoriali când comportamentul este modificat de anxietate (Kandel și Schwartz, 1982; M. Klein și Kandel, 1980). Când un potențial de acțiune se propagă spre terminațiile sinaptice ale neuronilor senzoriali, el începe să depolarizeze terminațiile și să deschidă canalele de sodiu, determinând astfel mai multă depolarizare și generând la nivelul terminației un potențial de acțiune. Componenta depolarizatoare a potențialului de acțiune de la nivelul terminației deschide apoi canalele de calciu și permite pătrunderea în celulă a unei anumite cantități de calciu. De asemenea, componenta depolarizatoare a potențialului de acțiune deschide canalele de potasiu; influxul de potasiu rezultat repolarizează potențialul de acțiune și închide canalele de calciu. Astfel, activarea canalelor de sodiu și potasiu nu numai că generează potențialul de acțiune și determină durata acestuia, ci totodată activează canalele de calciu și determină cât timp vor rămâne deschise. Pătrunderea calciului în terminații este esențială pentru eliberarea transmițătorului. Calciul, se crede, permite veziculelor ce conțin transmițător să se lege de locurile de descărcare — o etapă necesară pentru eliberarea transmițătorului. Serotonina și AMP-ul ciclic au efectul de a prelungi potențialul de acțiune și, prin aceasta, de a intensifica influxul de calciu în terminațiile neuronului senzorial. Când potențialul de acțiune este prelungit, canalele de calciu rămân deschise mai mult timp și este disponibil mai mult calciu, care permite mai multor vezicule conținătoare de transmițător să se lege de locurile de descărcare.

Klein și cu mine am descris un model molecular al sensibilizării bazat pe o serie de experimente biofizice și biochimice (Klein și Kandel, 1980) (Figura 4-9). Potrivit acestui model, serotonina eliberată de neuronii facilitatori acționează asupra unui receptor de serotonină de la nivelul membranei terminațiilor presinaptice ale neuronului senzorial; receptorul activează apoi adenilat ciclaza, sensibilă la serotonină. Adenilat ciclaza crește cantitatea de AMP ciclic de la nivelul terminațiilor, ceea ce activează o proteinkinază — enzimă considerată a fi locul de acțiune comun al AMP-ului ciclic la toate celulele eucariote. Proteinkinazele sunt enzime care fosforilează proteine, adică adaugă grupări fosforil la anumiți aminoacizi reziduali din proteină. Adăugarea unei grupări fosforil modifică sarcina proteinei, făcând-o mai puternic negativă. Acest lucru modifică, la rândul lui, forma tridimensională a proteinei și, prin aceasta, starea ei funcțională. Am constatat că proteinkinaza activată fosforilează un anumit

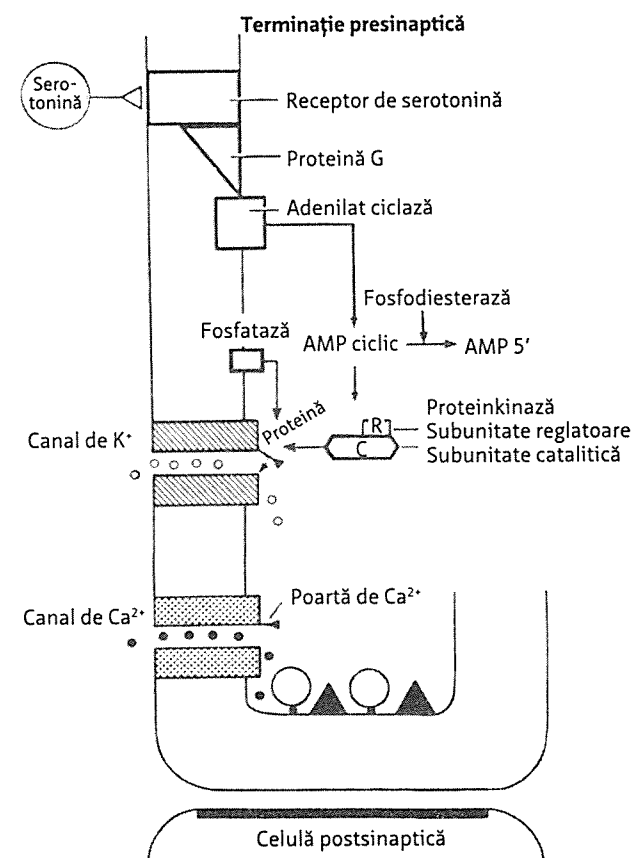


Figura 4-9. Modelul molecular al facilitării presinaptice subiacente sensibilizării la *Aplysia*.

Serotonina sau o amină înrudită eliberată de neuronii intermediari facilitatori ajunge la un receptor de serotonină de la nivelul terminației presinaptice a neuronului senzorial, unde activează o adenilat ciclază. Receptorul nu activează ciclaza direct, ci, așa cum se indică în schemă, prin intermediul altei proteine membranare, numită proteina G. Odată activată, adenilat ciclaza determină o creștere a cantității de AMP ciclic, care activează la rândul lui o proteinkinază (o enzimă alcătuită din unități reglatoare și catalitice separate). Această kinază fosforilează o proteină asociată cu canalul de potasiu, astfel că respectivul canal se închide. Cu canalul de potasiu închis, influxul de ioni de potasiu care ar repolariza în mod normal potențialul de acțiune este redus. Ca urmare, potențialul de acțiune este prelungit și calciul rămâne liber să pătrundă în continuare în celulă, unde leagă veziculele cu transmițător (cercurile mari de la bază) de locurile de descărcare. Astfel, în facilitarea presinaptică, intervalul de timp disponibil pentru eliberarea transmițătorului de la nivelul terminațiilor neuronului senzorial este prelungit. În cele din urmă, enzima fosfatază defosforilează canalul de potasiu, provocând redeschiderea lui și, prin aceasta, punând capăt acțiunii cascadei activate de serotonină.

Sursă: Adaptat după M. Klein și Kandel, 1980.

tip de proteină asociată cu canalul de potasiu. Fosforilarea închide acest tip de canal de potasiu și, astfel, reduce curenții de potasiu care repolarizează în mod normal potențialul de acțiune. Reducerea acestor curenți prelungește potențialul de acțiune, permițând unei cantități mai mari de calciu să pătrundă în terminații. Ca urmare, mai multe vezicule se leagă de locurile de descărcare, se eliberează mai mult transmițător, outputul funcțional al celulei crește și animalul prezintă reactivitatea sporită ce caracterizează anxietatea cronică la *Aplysia*.

Colegii mei Schwartz, Castellucci, Hawkins și Klein și cu mine am testat acest model într-o varietate de moduri și am constatat că putem fie să declanșăm, fie să blocăm intensificarea eliberării transmițătorului, prin perturbarea oricăreia dintre etapele cascadei biochimice (Castellucci *et al.*, 1980, 1982). Așadar, acum există dovezi convingătoare că serotonina crește cantitatea de AMP ciclic din celulele senzoriale individuale, că AMP-ul ciclic activează o proteinkinază și că activarea kinazei duce la închiderea unui anumit tip de canal de potasiu (Figura 4-9). Mai mult chiar, recent, Siegelbaum, Camardo și cu mine am reușit să înregistrăm activitatea unui singur canal de potasiu și modificările de conformație la nivelul unei singure molecule proteice și am arătat că fosforilarea acestui tip de canal de potasiu, fie ea directă sau indirectă (prin intermediul unei proteine reglatoare care influențează acest canal), scade probabilitatea deschiderii canalului (Siegelbaum *et al.*, 1982).

Astfel, am putut să ducem analiza unei forme de anxietate de la comportamentul animalului intact la circuitul neuronal aferent comportamentului și la unele dintre celulele esențiale implicate. La nivelul acestor celule critice (neuronii senzoriali ai reflexului), am localizat modificarea unei anumite componente a neuronului, terminațiile presinaptice, și am demonstrat că exprimarea anxietății presupune intensificarea eliberării de transmițător. Am constatat că mecanismul molecular al acestei intensificări este fosforilarea proteică, ea ducând la lărgirea potențialului de acțiune și la un influx de calciu mai mare. Acum putem să ne concentrăm asupra moleculelor proteice individuale modulate de învățare și să le explorăm atât în context comportamental, cât și în context biochimic.

Persistența anxietății cronice conduce la modificări structurale

Sensibilizarea este o formă de anxietate cronică în care este activat un sistem de vigilență defensivă ce sporește eliberarea de transmițător la nivelul anumitor

sinapse identificate. Putem, așadar, să întrebăm: întreținerea acestei anxietăți învățate implică o modificare morfologică? Pentru a răspunde la această întrebare, Bailey și Chen (1983) au vizualizat la microscopul electronic terminațiile sinaptice ale neuronului senzorial, folosind un marcator opac la electroni, peroxidaza din hrean. Dovezile obținute de ei sugerează că, la fel ca la alți neuroni, veziculele sinaptice, locul plauzibil de stocare a transmițătorului, sunt eliberate la nivelul dilatațiilor terminațiilor presinaptice ale axonului. Dilatațiile conțin porțiuni specializate, numite *zone active*, unde veziculele se aglomerează în punctele de descărcare, în care își eliberează ulterior conținutul. Comparând neuronii senzoriali ai unor animale sensibilizate cronic și cu cei ai unor animale de control, acești cercetători au analizat modificarea numărului și a distribuției veziculelor sinaptice și modificarea mărimii și întinderii zonelor active. Au constatat că, la animalele normale, nu toate dilatațiile conțineau zone active. Incidența zonelor active și dimensiunile medii ale fiecăreia dintre ele pot fi modificate de anxietate. La neuronii senzoriali ai animalelor de control, numai 41% din dilatații prezintă zone active, iar restul, nu. Prin contrast, la animalele care au fost sensibilizate, incidența zonelor active a crescut la 65%. În plus, dimensiunea medie a fiecărei zone este mai mare la animalele sensibilizate, comparativ cu cele neantrenate (Figura 4-10).

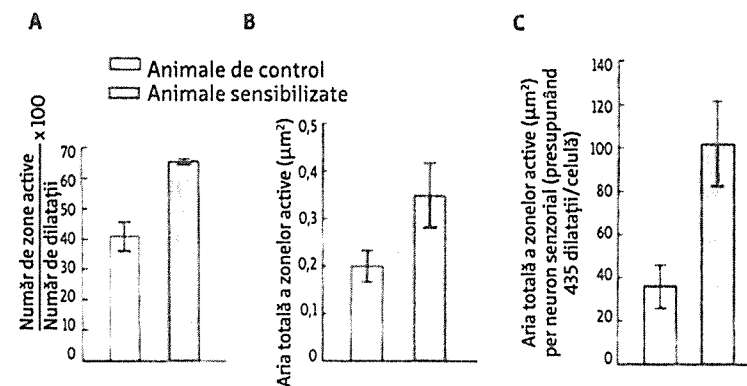


Figura 4-10. Corelatele morfologice ale sensibilizării de lungă durată la *Aplysia*.

Sensibilizarea de lungă durată determină creșterea (A) numărului și (B) a dimensiunilor zonelor active ale neuronilor senzoriali. Aceste modificări complementare sunt și mai vizibile când sunt luate împreună, după cum ilustrează secțiunea C. Valoarea numărului mediu de dilatații per neuron senzorial a fost dedusă din reconstituiri totale de neuroni senzoriali simpli injectați cu peroxidază din hrean, la animale neantrenate (N=2, media ± ES).

Sursă: Bazat pe datele prezentate în Bailey și Chen, 1983.

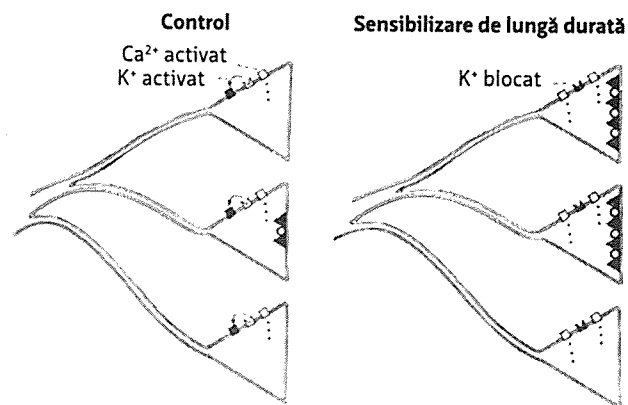


Figura 4-11. Mecanismele ionice și morfologice ale sensibilizării de lungă durată la *Aplysia*.

Mecanismul ionic duce la închiderea unui tip de canal de potasiu, ceea ce duce la o creștere a influxului de calciu, din cauza amplificării potențialului de acțiune. Aceasta contrastează cu situația de control, în care potasiul ce pătrunde prin canalele deschise duce mai rapid la închiderea canalelor de calciu (pătratele pline). În plus, în timpul sensibilizării de lungă durată se produce o stabilizare morfologică a dilatațiilor, în cadrul căreia există o creștere atât a numărului de dilatații ce conțin zone active (triunghiurile pline), cât și a numărului de zone active per dilatație activă. Ca urmare, vor fi mai multe vezicule sinaptice care-și vor elibera mediatorii.

Așadar, formele simple ale anxietății determină deopotrivă modificări morfologice și funcționale (Figura 4-11). Setul normal de dilatații servește drept simplu eșafodaj al comportamentului. Experiențele de învățare, cum ar fi achiziția anxietății cronice, pot să extindă acest eșafodaj, modificând exprimarea funcțională a conexiunilor neuronale.

Anxietatea cronică ar putea presupune modificări de exprimare a genelor

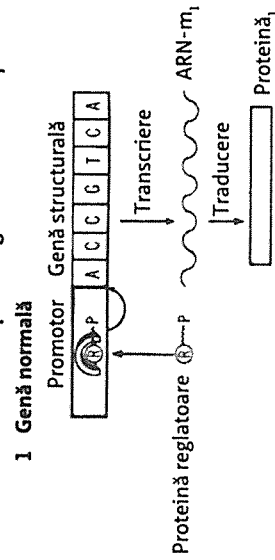
Cum se ajunge la această modificare structurală? Încă nu cunoaștem răspunsul la această întrebare, dar progresele recente din domeniul geneticii moleculare a celulelor animale sugerează un mecanism posibil. Fiecare celulă somatică din organism conține toate genele prezente în toate celelalte celule. Ceea ce face ca o celulă hepatică să fie celulă hepatică și o celulă cerebrală să fie celulă cerebrală este faptul că, în timpul dezvoltării celulei-ou fertilizate,

diferitele celule somatice se diferențiază oprind activitatea anumitor gene și permițând exprimarea altora. Această inhibare și activare, determinată prin mecanismele dezvoltării, a genelor specifice organelor și țesuturilor se produce în anumite perioade critice ale dezvoltării și apoi se întreține de la sine pe toată durata vieții celulei diferențiate (pentru o trecere în revistă, vezi Davidson, 1976; Gurdon, 1974; Lewin, 1980; Stryer, 1981; J.D. Watson, 1976). Ca urmare, în orice celulă dată, majoritatea genelor sunt blocate; numai unele sunt activate și disponibile pentru transcriere.

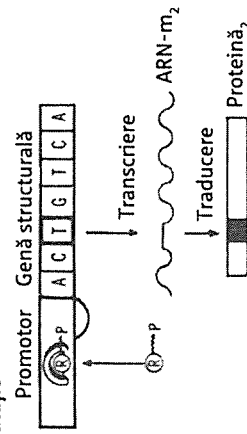
Pe lângă aceste modificări relativ durabile de exprimare a genelor, determinate de diferențiere, genele disponibile pentru exprimare la nivelul unui tip de celulă dat pot fi reglate. Spre exemplu, rata activității unei gene (rata de transcriere prin ARN) poate fi crescută sau scăzută trecător (Brown, 1981; Darnell, 1982) de o varietate de molecule, cum ar fi hormonii care acționează în mod direct asupra genelor sau asupra proteinelor ce reglează genele. Spre deosebire de diferențiere, aceste forme de modulare a genelor pot să fie ori reversibile rapid și facil, ori autoîntreținute și durabile. Întrucât învățarea determină modificări durabile ale structurii și funcției sinapselor, Schwartz și cu mine am avansat ipoteza că învățarea presupune, foarte probabil, modificări durabile și autoîntreținute ale exprimării genelor (Kandel și Schwartz, 1982). Această idee concordă cu ipoteza că memoria de lungă durată necesită sinteza de noi proteine (Agranoff *et al.*, 1978; Barondes, 1970). Dacă această ipoteză se dovedește a fi corectă, ea va oferi o nouă perspectivă asupra învățării normale și, prin aceasta, asupra naturii anumitor boli nevrotice dobândite precum anxietatea cronică. Mai concret, posibilitatea reglării genelor de către experiență sugerează o clasă de defecte de reglare moleculară ce pot fi cauzate de învățare.

Pentru a pune în perspectivă această concepție, voi ilustra un mod de a privi relația dintre bolile psihotice și cele nevrotice. Există dovezi substanțiale cum că bolile psihotice majore, cum ar fi schizofrenia și depresia, sunt ereditare. Probabil că bolile reprezintă mutații — modificări ale succesiunii nucleotidelor la nivelul ADN-ului — ce duc la un ARN mesager anormal și la proteine anormale. Informația ereditară a unei celule este conținută de acidul său nucleic, ADN-ul. Lanțurile de ADN conțin una din patru baze azotate caracteristice: adenină, guanină, timină și citozină. Informația purtată de o genă este definită de succesiunea bazelor de-a lungul lanțului. Seturile consecutive de câte trei baze azotate servesc drept „cuvinte” codificate, numite *codoni*; cu unele excepții, fiecare codon semnifică un aminoacid, iar un șir de 100 sau mai mulți codoni furnizează codul genetic pentru asamblarea unui lanț proteic. Succesiunea aminoacizilor în lanțul proteic determină în ce mod se pliază lanțul

A Modificarea exprimării genelor în boli moștenite

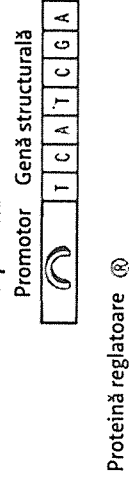


2 Mutatie



B Modificarea exprimării genelor în boli dobândite

1 Gena nu este exprimată



2 Gena este exprimată

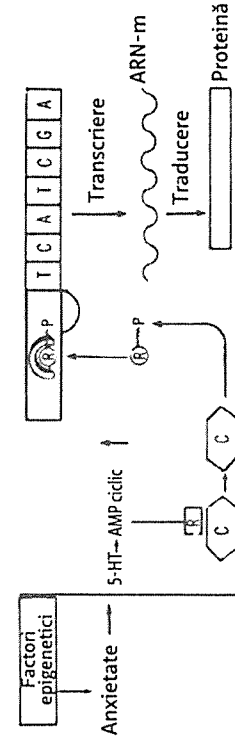


Figura 4-12. Comparație între mutația cauzată de boală a secvenței de ADN, ducând la exprimarea unei gene modificate, și modularea exprimării genei de către stimuli din mediu, ducând la transcrierea unei gene anterior inactive.

Pentru simplitate este ilustrat un exemplu concret. Gena este prezentată ca având două segmente, *gena structurală* (care este transcrisă de ARN-m, acesta fiind apoi tradus într-o anumită proteină) și un segment *reglator* sau *promotor*. Segmentul promotor este situat înaintea genei structurale și reglează inițierea transcrierii genei structurale. În acest exemplu, segmentul promotor poate fi activat (și pus la dispoziție pentru transcriere) numai atunci când se leagă de el o proteină reglatoare. Pentru a se lega, proteina reglatoare trebuie mai întâi să fie fosforilată. Așadar, în partea A, proteina reglatoare fosforilată se leagă de segmentul promotor, activând astfel transcrierea genei structurale, ceea ce duce la producerea unei proteine genetice: proteina 1. În partea A(2) este ilustrată o formă mutantă a genei structurale, în care s-a produs modificarea unei singure baze: o citozină (C) a fost înlocuită de o timină (T). Ca urmare, este transcris un ARN-m modificat și este produsă o proteină anormală (proteina 2), ceea ce dă naștere stării de boală. Această modificare a structurii genetice este prezentă în linia germinală și este moștenită. Partea B ilustrează un exemplu concret de modificare a exprimării unei gene normale structural, modificare ce nu este ereditară. Proteina reglatoare este prezentată în starea defosforilată; ca urmare, nu se poate lega de locul promotorului și traducerea genei nu poate fi inițiată. O experiență de învățare (epigenetică), cum ar fi anxietatea învățată, acționând prin intermediul serotoninei și al AMP-ului ciclic, activează o enzimă proteinkinază. Această enzimă prezintă o componentă reglatoare (R) și o componentă catalitică (C). Creșterea cantității de AMP ciclic elimină componenta reglatoare, activând astfel componenta catalitică. Aceasta fosforilează proteina reglatoare, care poate acum să se lege de segmentul promotor și, ca urmare, să inițieze transcrierea genei.

și, prin aceasta, cum își realizează structura tridimensională necesară pentru activitatea sa biologică. Modificarea, prin mutație, a unei singure subunități de nucleotidă — a unei singure baze azotate — dintr-un codon ar fi suficientă pentru a modifica succesiunea aminoacizilor la nivelul proteinei și, prin aceasta, pentru a modifica proprietățile proteinei, putând chiar s-o inactiveze.

Informația conținută de ADN nu se traduce direct într-o proteină, ci succesiunea de baze azotate ce constituie codul unei proteine este transcrisă într-un lanț complementar de ARN, numit ARN mesager (ARN-m), deoarece poartă informațiile cu privire la succesiunea aminoacizilor necesari pentru construirea proteinei. ARN-ul mesager este translatat la rândul lui într-o proteină. Așadar, genele modificate duc la ARN-m modificat, care determină producerea de proteine modificate.

Încă nu se știe cum se manifestă la nivelul creierului anomaliile genetice din schizofrenie și depresie, dar se crede că ele duc la modificări ale funcționării sinaptice, fie prin modificarea procesului de eliberare a aminei biogene ce servește drept transmițător la nivelul neuronului presinaptic, fie prin afectarea exprimării sau activării receptorilor la nivelul celulei postsinaptice (pentru o analiză vezi Kety, 1979; Sachar, 1981a, 1981b). În acest punct aș dori să avansez ipoteza că dacă bolile psihotice majore (care nu răspund la psihoterapie, deoarece boala nu este dobândită sau modificată prin învățare) ar putea să presupună *modificarea structurii anumitor gene specifice*, anumite boli nevrotice, cum ar fi anxietatea cronică (ce sunt dobândite prin învățare și care pot răspunde la psihoterapie), ar putea să presupună *modificări la nivelul reglării exprimării genelor*. Potrivit acestei concepții speculative, schizofrenia și depresia s-ar datora în principal unor modificări genetice ereditare ale funcționării sinaptice la nivelul unei populații mutante; despre bolile nevrotice nu s-ar putea spune același lucru. Bolile nevrotice ar putea în schimb să reprezinte modificări ale funcționării sinaptice cauzate de o modulare determinată de mediu a exprimării genelor (Figura 4-12). Chiar dacă mecanismele învățării sunt ereditare, indivizii nevrotici vor fi nevrotici numai dacă genele lor ar „învăța” prin experiență să se exprime patologic. Un corolar al acestui argument este acela că în măsura în care psihoterapia dă rezultate și determină modificări de lungă durată ale comportamentului, se poate să o facă prin determinarea de modificări ale exprimării genelor. Se înțelege de la sine că bolile psihotice, pe lângă faptul că au în comun, în mod obligatoriu, modificări ale structurii genetice, ar putea să presupună și o a doua perturbare a exprimării genelor.

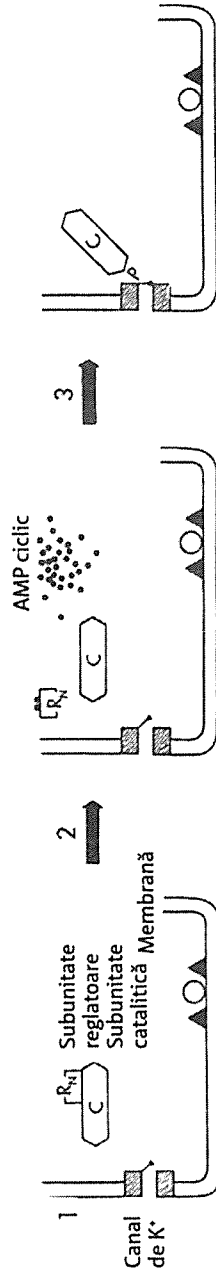
Un model genetic molecular al cronicizării anxietății

Cum ne-am putea imagina modificarea exprimării genelor în învățare? Modelul din Figura 4-9 explică doar efectele imediate (de scurtă durată) ale sensibilizării, adică achiziția anxietății. Este atrăgător să considerăm însă că acest model ar putea să fie mai general și ar putea să explice menținerea de lungă durată a anxietății, inclusiv modificările structurale. Mai mult chiar, Schwartz și cu mine am extins recent acest model pentru a explica persistența anxietății, postulând un anumit tip de modificare a exprimării genelor (Kandel și Schwartz, 1982). Potrivit acestei teorii, o genă este determinată să producă o nouă proteinkinază care asigură fosforilarea prelungită a canalului de potasiu (Figura 4-13).

Kinaza dependentă de AMP-ul ciclic este o proteină alcătuită din două clase de subunități, o subunitate catalitică și o subunitate reglatoare. Subunitatea catalitică liberă efectuează fosforilarea. Subunitatea reglatoare se leagă de subunitatea catalitică și o împiedică să acționeze. Rolul AMP-ului ciclic este de a determina disocierea unității reglatoare de cea catalitică, eliberând-o astfel pe cea din urmă pentru acțiune.

Serotonina, acționând în mod repetat asupra terminațiilor neuronului senzorial (ca urmare a stimulărilor aversive repetate), ar putea să activeze o genă capabilă să producă o nouă clasă de subunitate reglatoare a proteinkinazei. Inductorul specific care activează gena subunității reglatoare ar putea fi AMP-ul ciclic. Creșterea prelungită a concentrației de AMP ciclic care are loc în sensibilizarea de scurtă durată ar putea permite AMP-ului ciclic să pătrundă în nucleul celulei, unde să determine exprimarea genei pentru o nouă subunitate reglatoare, prin fosforilare dependentă de AMP-ul ciclic (a uneia sau mai multor proteine). Activarea genei pentru o nouă clasă de subunitate ar putea să fie permanentă sau ar putea să se diminueze treptat dacă nu este întărită de antrenamentul aversiv ulterior. Schwartz și cu mine am postulat că această subunitate reglatoare ar avea două caracteristici noi: ar avea o sensibilitate sporită la AMP-ul ciclic, permițând astfel disocierea mai facilă a subunității catalitice, și ar fi specifică locației, permițând kinazei să se lege de membrana presinaptică în apropierea canalelor de potasiu ce vor fi modulate (Kandel și Schwartz, 1982) (Figura 4-13B). Sinteza unei subunități reglatoare cu afinitate mai mare pentru AMP-ul ciclic ar permite proteinkinazei dependente de AMP ciclic să acționeze la concentrații relativ normale ale nucleotidei ciclice. Creșterile ușoare ale AMP-ului ciclic peste concentrația normală, de tipul celor ce însoțesc stimulii excitatori din viața cotidiană, sunt insuficiente pentru a

A Memorie de scurtă durată



B Memorie de lungă durată

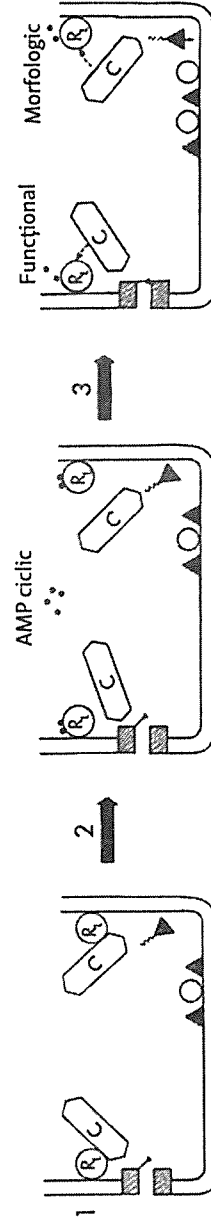


Figura 4-13. Un model al bazei biochimice a memoriei de lungă durată.

În sensibilizarea pe termen scurt (partea A1), se postulează că proteinaza dependentă de AMP ciclic are o subunitate reglatoare normală (R_N) și nu are nicio orientare specifică față de o proteină membranară de substrat asociată cu canalul de K^+ . La nivelul terminațiilor simple sunt necesare concentrații relativ mari de AMP ciclic pentru a se activa subunitatea catalitică (partea A2) pentru fosforilarea proteinei membranare (partea A3). Fosforilarea determină creșterea eliberării de transmițător, evenimentul neurofiziologic subiacent sensibilizării. Amintirea este de scurtă durată deoarece concentrația de AMP ciclic scade la scurt timp după stimularea cu serotonină. La nivelul neuronilor antrenati (partea B1) a fost determinată o nouă categorie de subunitate reglatoare (R_L). Ca urmare, proteinaza se deosebește de enzima inițială prin faptul că este specifică locației și, ca urmare, este orientată favorabil atât față de canal, cât și față de mecanismul ce guvernează organizarea de proiecții dense la nivelul zonei active (triunghiurile pline), unde se înșiră veziculele sinaptice pentru a elibera transmițătorul. În plus, această kinază nouă are o afinitate mai mare față de AMP-ul ciclic. Ca urmare, sunt necesare concentrații mai mici de AMP ciclic pentru a fosforila aceste proteine-țintă (partea B2). În partea B3, din punct de vedere funcțional, la fel ca în partea A3, canalul de K^+ este inhibat atât timp cât proteina canalului rămâne fosforilată. Din punct de vedere morfologic, fosforilarea proteinei duce la creșterea stabilității dimensiunilor sinapsei. În această formă a sensibilizării, amintirea persistă pe perioade mai lungi, deoarece este concretizată în R_L , o moleculă proteică.

Sursă: Reprodus după Kandel, E.R., Schwartz, J.H.: „Molecular Biology of an Elementary Form of Learning: Modulation of Transmitter Release by Cyclic AMP”. *Science* 218: 433-443, 1982. Folosit cu permisiunea Asociației Americane pentru Progresul Științei.

determina sensibilizarea la un animal neantrenat. Totuși, în prezența noilor subunități reglatoare ce facilitează acțiunea proteinkinazei, astfel de creșteri ușoare ale AMP-ului ciclic ar fi suficiente pentru a determina, prin modificarea canalelor ionice, influxul crescut de calciu necesar pentru a crește eliberarea de transmițător și a întreține, pe această cale, reacția de anxietate dobândită (Figura 4-13B, 2 și 3).

O subunitate care ar poziționa optim proteinkinaza i-ar putea permite să declanșeze o familie de modificări paralele, dependente de AMP-ul ciclic, la nivelul neuronului senzorial. Spre exemplu, ar putea 1) să determine modificarea funcțională a proteinei canalului de potasiu și 2) să modifice ansamblul de componente proteice care constituie zona activă (Figura 4-13B), inițiind pe această cale izbitoarea modificare a morfologiei terminațiilor senzoriale observată de Bailey și Chen (1983). Aceste două modificări moleculare, ambele cauzate de aceeași kinază dependentă de AMP-ul ciclic, ar putea să acționeze conjugat pentru a determina eliberarea sporită de transmițător de către neuronul sensibilizat pe termen lung.

Deși prematură, firește, din cauza lipsei de susținere experimentală, această explicație speculativă a întreținerii anxietății poate fi testată. Celulele nervoase mari ale *Aplysia* oferă avantaje experimentale aparte pentru studiile de genetică moleculară asupra sistemului nervos, deoarece nucleii celulelor individuale pot fi izolați prin disecție manuală (Lasek și Dower, 1971; Schwartz *et al.*, 1971). În plus, tehnicile ADN-ului recombinant au fost recent aplicate cu succes la *Aplysia*, permițând izolarea genelor cu funcție cunoscută (Scheller *et al.*, 1982). Însă principalul motiv care m-a determinat să mă angajez în această digresiune speculativă este ilustrarea faptului că, foarte probabil, procesele moleculare reglatoare se vor dovedi importante pentru înțelegerea modificării de lungă durată a comportamentului cauzată de experiențe naturale și de intervenția terapeutică.

Anxietatea anticipatorie are în comun cu anxietatea cronică anumite componente moleculare

Încă nu cunoaștem în detaliu mecanismele celulare aflate la baza condiționării aversive folosită ca model al anxietății anticipative la *Aplysia*, însă există deja dovezi convingătoare cum că mecanismele celulare ale condiționării aversive sunt înrudite cu cele ale sensibilizării de lungă durată (Duerr și Quinn, 1982; Hawkins *et al.*, 1983; Walters și Byrne, 1983). Analizele condiționării clasice

a unor reflexe simple la *Aplysia* sugerează că învățarea anxietății semnalate presupune o formă modificată a acelorași mecanisme celulare și moleculare — acelea ale facilitării presinaptice — aflate la baza anxietății cronice. Mecanismul specificității asociative este o formă augmentată a facilitării presinaptice, numită consolidare dependentă de activitate a facilitării presinaptice. Invadarea terminațiilor neuronului senzorial de către potențiale de acțiune rezultate din activarea căii neuronale a SC face ca aceste terminații să fie mai reactive la efectele serotoninei eliberate de neuronii facilitatori de la nivelul căii SN. Așadar, condiționarea clasică folosește o amplificare a aparatului molecular utilizat de sensibilizare, ceea ce sugerează că ar putea să existe un alfabet molecular al învățării, în cadrul căruia formele complexe de învățare folosesc componentele din formele simple. În anxietatea semnalată, aceste mecanisme ale facilitării presinaptice par să fie folosite pentru două componente ale învățării, la nivelul a două puncte de pe traseul neuronal: o componentă asociativă, care să explice specificitatea temporală a modulării, și o componentă modulatorie, care să intensifice reflexele de apărare.

Prima componentă, stimularea, este o componentă modulatorie identică cu facilitarea presinaptică ce explică sensibilizarea. La fel ca în cazul sensibilizării, *componenta modulatorie* stimulează reacțiile reflexe de apărare (cum ar fi retragerea branhiei) prin intermediul celulelor excitatorii defensive serotoninergice (Figura 4-14).

A doua componentă, numită *componenta asociativă*, constă într-o formă modificată și argumentată a aceluiași mecanism și conferă condiționării clasice specificitatea temporală. Folosind o cale reflexă simplă ce poate fi condiționată asociativ, Hawkins și asociații (1983) și Walters și Byrne (1983) au constatat că după o serie de asocieri în care potențialele de acțiune de la nivelul neuronului senzorial al unei căi a SC sunt imediat precedente activității la nivelul căii nervoase a SN, neuronul senzorial eliberează mai mult transmițător decât atunci când potențialele de acțiune de la nivelul neuronului senzorial nu sunt asociate cu SN. Această dovadă sugerează că, în esență, condiționarea clasică este o formă amplificată a mecanismului facilitării presinaptice. Ea determină o obturare mai profundă a canalelor de potasiu și o creștere mai mare a duratei potențialului de acțiune decât în facilitarea presinaptică convențională.

Potrivit acestui model al anxietății anticipative, când șocul la nivelul capului este asociat cu crevetele, celulele serotoninergice de la nivelul ganglionilor cefalici determină o activare foarte robustă a neuronilor senzoriali ce reacționează la crevete. În această formă augmentată a activării, capacitatea neuronilor serotoninergici de a determina facilitarea presinaptică este amplificată

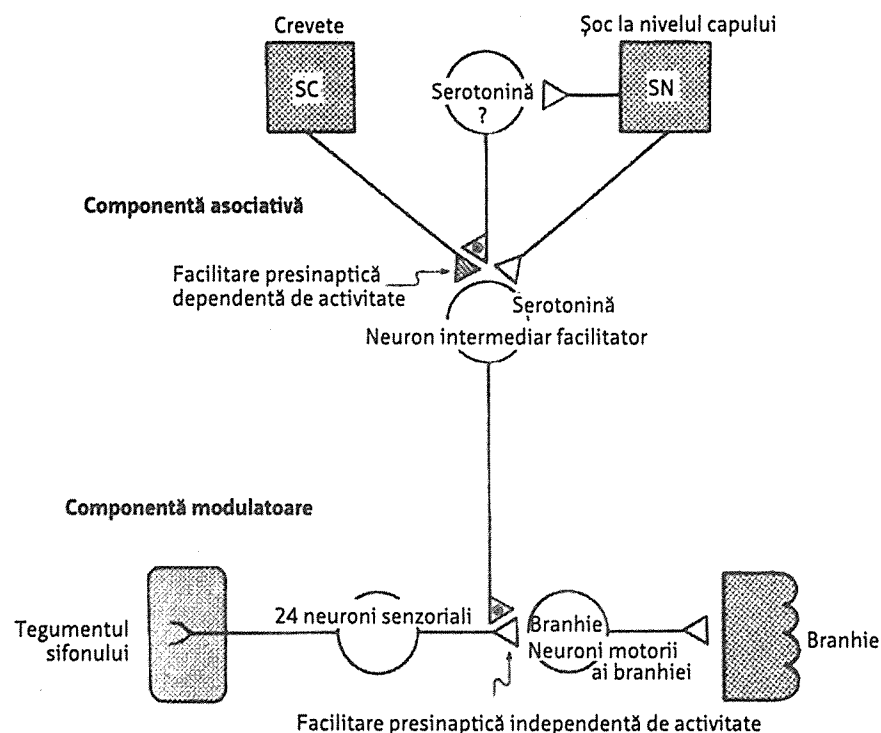


Figura 4-14. Relația între condiționarea clasică și sensibilizare la *Aplysia*.

Conform modelului, această formă de învățare presupune două componente: o componentă asociativă, care explică sincronizarea sau specificitatea temporală a modurii, și o componentă modulatoră, care intensifică sau reduce o serie de reacții comportamentale. Este atractiv să credem că facilitarea presinaptică, mecanismul subiacent al sensibilizării, ar putea fi folosită în cadrul fiecăreia dintre componente, deși în moduri diferite, convențional și amplificat, pentru a modula tăria unei anumite conexiuni. Elementul-cheie al modelului este faptul că cele două componente reprezintă procese neuronale distincte: 1) Facilitarea presinaptică dependentă de activitate ar putea da discriminarea temporală necesară pentru a se obține specificitatea asociativă și 2) facilitarea presinaptică convențională ar putea furniza componenta modulatoră responsabilă de tăria reacției.

substanțial, deoarece potențialul de acțiune de la nivelul neuronilor căii nervoase a SC, care reacționează la crevete, este imediat precedent acțiunii celulei serotoninergice (care este activată de către SN aversiv). Dependența de activitate din condiționarea clasică explică de ce SC trebuie să precedă SN în timpul asocierii pentru a se face achiziția anxietății anticipatorii.

Un model molecular al anxietății anticipatorii

Cum duce potențialul de acțiune de la nivelul neuronilor căii nervoase a SC la facilitarea presinaptică sporită aflată la baza asocierii stării de anxietate cu un anumit semnal din mediu? În mod evident, unul sau mai multe aspecte ale potențialului de acțiune determină amplificarea. În timpul potențialului de acțiune au loc patru evenimente: depolarizarea, influxul de sodiu, influxul de calciu și efluxul de potasiu. O posibilitate atrăgătoare este aceea că semnalul îl constituie influxul de calciu, din moment ce calciul influențează în mai multe moduri activitatea AMP-ului ciclic (Cheung, 1980). Intensificarea dependentă de activitate determinată de calciu ar putea fi obținută prin modularea uneia sau mai multor etape din fluxul AMP-ului ciclic. Spre exemplu, calciul ar putea să moduleze activarea de către serotonină a adenilat ciclazei la nivelul celulelor senzoriale. Potrivit acestei idei, acțiunea neuronului facilitator serotoninergic ar fi mai eficientă în condiționarea clasică decât în sensibilizare, deoarece activarea ciclazei de către serotonină este precedată de un influx de calciu la nivelul neuronului senzorial. Calciul, asociat poate cu calmodulina, ar putea să se lege de o anumită locație la nivelul adenilat ciclazei, determinând o modificare de conformație ce duce la activarea ei sporită de către serotonină.

Astfel, un mecanism reglator presinaptic elementar, ce presupune sporirea eliberării de transmițător prin fosforilare dependentă de AMP-ul ciclic, ar putea fi folosit în maniere diferite (convențională și amplificată) pentru a se obține anxietatea cronică (nesemnaltă) sau cea anticipativă (semnaltă). Acest model al condiționării clasice sugerează, de asemenea, că ne aflăm în pragul înțelegerii capacității umane de a învăța relații predictive. Aș argumenta că această capacitate de a învăța relații predictive — o capacitate esențială pentru viața noastră psihică — rezidă în cerința temporală precisă a existenței unui semnal determinat de o activitate de vârf (poate prin influxul de calciu) pentru sistemul adenilat ciclazei de la nivelul anumitor neuroni.

O privire de ansamblu

Modelele pe care le-am discutat subliniază relațiile la nivel celular între anxietatea cronică și cea anticipatorie la *Aplysia*. Ambele forme de anxietate presupun întărirea conexiunilor prin modularea transmiției sinaptice. Ambele duc la creșterea eliberării de transmițător, prin inhibarea unui canal de potasiu și prin creșterea pe această cale a influxului de calciu. Așadar, aceste studii

sugerează că există o gramatică moleculară elementară aflată la baza diferitelor forme de anxietate, un set de elemente componente mecaniciste ce pot fi folosite în diferite combinații și permutări. Ele mai sugerează și că o varietate de procese psihice care par neînrudite la nivel de fenotip ar putea să aibă în comun o unitate fundamentală la nivelul celular și la cel molecular.

În prezenta discuție am mers intenționat dincolo de faptele obiective și am îndreptat spre comportamentul uman niște argumente bazate pe studii pe animale, deoarece am vrut să subliniez două idei conceptuale care cred că vor fi fundamentale în studierea viitoare a mecanismelor celulare ale anxietății. Prima este puterea experienței de a provoca schimbări în funcționarea cerebrală prin modificarea intensității electrice la nivelul sinapselor și prin reglarea exprimării genelor. A doua este utilitatea și caracterul promițător al modelelor animale pentru studierea anxietății. Spre deosebire de schizofrenie, care nu exagerează un proces adaptativ normal și, ca atare, este o boală psihică tipic umană, frica sau anxietatea este un mecanism adaptativ general, existent atât la animalele simple, cât și la cele complexe. Avem motive întemeiate de a crede că unele dintre mecanismele celulare ale anxietății ar putea fi și ele comune.

În plus, am avansat ipoteza că învățarea normală, învățarea anxietății și dezvățarea acesteia prin intervenție psihoterapeutică ar putea să presupună modificări funcționale și structurale de lungă durată la nivelul creierului, care conduc la modificări ale exprimării genelor. Ca urmare, ne putem aștepta să vedem, în următorul deceniu de cercetări asupra învățării, fuziunea unor aspecte ale geneticii moleculare și ale neurobiologiei celulare. La rândul ei, această fuziune va avea urmări importante pentru psihiatrie — pentru psihoterapie, pe de o parte, și pentru psihofarmacologie, pe de altă parte.

Bibliografie

- Agranoff, B.W., Burrell, H.R., Dokas, L.A., *et al.*: Progress in biochemical approaches to learning and memory, în *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. Coord. Lipton, M.A., DiMascio, A., Killam, K.F., New York, Raven, 1978
- Badia, P., Culbertson, S.: Behavioral effects of signaled versus unsignaled shock during escape training in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 72: 216–222, 1970
- Badia, P., Suter, S., Lewis, P.: Preference for warned shock: information and/or preparation. *Psychol Rep* 20: 271–274, 1967
- Bailey, C.H., Chen, M.C.: Morphological basis of long-term habituation and sensitization in *Aplysia*. *Science* 220: 91–93, 1983

- Bailey, C.H., Hawkins, R.D., Chen, M.C., *et al.*: Interneurons involved in mediation and modulation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*, IV: morphological basis of presynaptic facilitation. *J Neurophysiol* 45: 340–360, 1981
- Barondes, S.H.: Multiple steps in the biology of memory, în *The Neurosciences: Second Study Program*. Coord. Schmitt, F.O., Quarten, G.C., Melnechuk, T., *et al.* New York, Rockefeller University Press, 1970
- Bernier, L., Castellucci, V.F., Kandel, E.R., *et al.*: Facilitatory transmitter causes a selective and prolonged increase in cAMP in sensory neurons mediating the gill- and siphon-withdrawal reflex in *Aplysia*. *J Neurosci* 2: 1682–1691, 1982
- Bindra, D.: How adaptive behavior is produced: a perceptual motivational alternative to response reinforcement. *Behav and Brain Sci* 1: 41–91, 1978
- Bolles, R.C., Fanselow, M.S.: A perceptual, defensive, recuperative model of fear and pain. *Behavioral and Brain Sciences* 3: 291–323, 1980
- Bowlby, J.: *Attachment and Loss*, Vol. 1: *Attachment*. Londra, Hogarth Press, 1969
- Brenner, C.: *An Elementary Textbook of Psychoanalysis*, ediție revizuită. New York, International Universities Press, 1973
- Brown, D.D.: Gene expression in eukaryotes. *Science* 211: 667–674, 1981
- Brunelli, M., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: Synaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: possible role of serotonin and cyclic AMP. *Science* 194: 1178–1181, 1976
- Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: Presynaptic facilitation as a mechanism for behavioral sensitization in *Aplysia*. *Science* 194: 1176–1178, 1976
- Castellucci, V.F., Pinsker, H., Kupfermann, I., *et al.*: Neuronal mechanisms of habituation and sensitization of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 167: 1745–1748, 1970
- Castellucci, V.F., Kandel, E.R., Schwartz, J.H., *et al.*: Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 7492–7496, 1980
- Castellucci, V.F., Nairn, A., Greengard, P., *et al.*: Inhibitor of adenosine 3':5'-monophosphate-dependent protein kinase blocks presynaptic facilitation in *Aplysia*. *J Neurosci* 12: 1673–1681, 1982
- Cheung, W.Y.: Calmodulin plays a pivotal role in cellular regulation. *Science* 207: 19–27, 1980
- Chomsky, N.: A review of B.F. Skinner's Verbal Behavior. *Language* 35: 26–58, 1959
- Cohen, M.E., Badal, D.W., Kilpatrick, A., *et al.*: The high familial prevalence of neurocirculatory asthenia (anxiety neurosis, effort syndrome). *Am J Hum Genet* 3: 126–158, 1951
- Crick, F.: Split genes and RNA splicing. *Science* 204: 264–271, 1979
- Crowe, R.R., Pauls, D.L., Slymen, D.J., *et al.*: A family study of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 37: 77–79, 1980

- Darnell, J.E. Jr.: Transcription units for mRNA production in eukaryotic cells and their DNA viruses. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 22: 327–353, 1979
- Darnell, J.E. Jr.: Variety in the level of gene control in eukaryotic cells. *Nature* 297: 365–371, 1982
- Darwin, C.: *Exprimarea emoțiilor la om și animale*, București, Editura Academiei R.S.R., 1967 (în orig.: 1873)
- Davidson, E.H.: *Gene Activity in Early Development*, ediția a doua. New York, Academic Press, 1976
- Dickinson, A.: Appetitive-aversive interactions: superconditioning of fear by an appetitive CS. *Q J Exp Psychol* 29: 71–83, 1977
- Dickinson, A.: *Contemporary Animal Learning Theory*. Cambridge, Cambridge University Press, 1980
- Dickinson, A.: Conditioning and associative learning. *Br Med Bull* 37: 165–168, 1981
- Dickinson, A., Mackintosh, N.J.: Classical conditioning in animals. *Annu Rev Psychol* 29: 587–612, 1978
- Dollard, J., Miller, N.E.: *Personality and Psychotherapy*. New York, McGraw-Hill, 1950
- Duerr, J.S., Quinn, W.G.: Three Drosophila mutations that block associative learning also affect habituation and sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 3646–3650, 1982
- Estes, W.K., Skinner, B.F.: Some quantitative properties of anxiety. *J Exp Psychol* 29: 390–400, 1941
- Freud, S.: Inhibiție, simptom și angoasă (1925–[1926]), în *Opere*, vol. 5, București, Trei, 2001
- Gilbert, W.: Why genes in pieces? *Nature* 271: 501, 1978
- Goodwin, D.W., Guze, S.B.: *Psychiatric Diagnosis*, ediția a doua. Oxford, Oxford University Press, 1979
- Gormezano, I., Kehoe, E.J.: Classical conditioning: some methodological conceptual issues, în *Handbook of Learning and Cognitive Processes: Conditioning and Behavior Theory*, Vol. 2. Coord. Estes, W.K. Hillsdale, NJ, Erlbaum, 1975
- Griffin, D.R. (coord.): *Animal Mind-Human Mind: Report on the Dahlem Workshop*. New York, Springer-Verlag, 1982
- Gurdon, J.B.: *The Control of Gene Expression in Animal Development*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1974
- Guthrie, E.R.: *The Psychology of Learning*. New York, Harper & Brothers, 1935
- Guthrie, E.R.: Association by contiguity, în *Psychology: A Study of a Science*, Vol. 2. Coord. Koch S. New York, McGraw-Hill, 1959
- Hammond, L.J.: Conditioned emotional states, în *Physiological Correlates of Emotion*. Coord. Black, P. New York, Academic Press, 1970
- Hawkins, R.D.: Interneurons involved in mediation and modulation of gill-withdrawal reflex in *Aplysia*, III: identified facilitating neurons increase Ca^{2+} current in sensory neurons. *J Neurophysiol* 45: 327–339, 1981

- Hawkins, R.D., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: Interneurons involved in mediation and modulation of gill-withdrawal reflex in *Aplysia*, I: identification and characterization. *J Neurophysiol* 45: 304–314, 1981a
- Hawkins, R.D., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: Interneurons involved in mediation and modulation of gill-withdrawal reflex in *Aplysia*, II: identified neurons produce heterosynaptic facilitation contributing to behavioral sensitization. *J Neurophysiol* 45: 315–326, 1981b
- Hawkins, R.D., Abrams, T.W., Carew, T.J., et al.: A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science* 219: 400–405, 1983
- James, W.: *Psychology: Briefer Course*. New York, Holt, 1892
- James, W.: *The Principles of Psychology*, Vol. 1 și 2. New York, Holt, 1893
- Kamin, L.J.: Predictability, surprise, attention, and conditioning, în *Punishment and Aversive Behavior*. Coord. Campbell, B.A., Church, R.M. New York, Appleton-Century-Crofts, 1969
- Kandel, E.R.: Perspectives in the neurophysiological study of behavior and its abnormalities, în *New Psychiatric Frontiers: American Handbook of Psychiatry*, ediția a doua, Vol. 6. Coord. Hamburg, D.A., Brodie, H.K.H. New York, Basic Books, 1975
- Kandel, E.R.: *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*. San Francisco, CA, W.H. Freeman, 1976
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H.: Molecular biology of an elementary form of learning: modulation of transmitter release by cyclic AMP. *Science* 218: 433–443, 1982
- Kety, S.S.: Disorders of the human brain. *Sci Am* 241: 202–214, 1979
- Kimmel, H.D., Burns, R.A.: The difference between conditioned tonic anxiety and conditioned phasic fear: implications for behavior therapy, în *Stress and Anxiety*, Vol. 4. Coord. Spielberger, C.D., Sarason, I.G. Washington, DC, Hemisphere, 1977
- Klatzky, R.L.: *Human Memory: Structures and Processes*, ediția a doua. San Francisco, CA, W.H. Freeman, 1980
- Klein, D.F.: Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 5: 397–408, 1964
- Klein, D.F.: Anxiety reconceptualized, în *Anxiety: New Research and Changing Concepts*. Coord. Klein, D.F., Rabkin, J.G. New York, Raven, 1981
- Klein, D.F., Fink, M.: Psychiatric reaction patterns to imipramine. *Am J Psychiatry* 119: 432–438, 1962
- Klein, M., Kandel, E.R.: Mechanism of calcium current modulation underlying presynaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 6912–6916, 1980
- Lasek, R.J., Dower, W.J.: *Aplysia californica*: analysis of nuclear DNA in individual nuclei of giant neurons. *Science* 172: 278–280, 1971
- Lewin, B.: *Gene Expression: Eucaryotic Chromosomes*, ediția a doua, Vol. 2. New York, Wiley, 1980

- 196 Mackintosh, N.J.: *The Psychology of Animal Learning*. Londra, Academic Press, 1974
- Mayer-Gross, W.: *Clinical Psychiatry*, ediția a treia. Coord. Slater, E., Roth, M. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1969
- Miller, N.E.: Studies of fear as an acquirable drive: fear as motivation and fear-reduction as reinforcement in the learning of new responses. *J Exp Psychol* 38: 89-101, 1948
- Mowrer, O.H.: A stimulus-response analysis of anxiety and its role as a reinforcing agent. *Psychol Rev* 46: 553-565, 1939
- Neisser, U.: *Cognitive Psychology*. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1967
- Nemiah, J.C.: Anxiety neurosis, în *Comprehensive Textbook of Psychiatry*, ediția a doua, Vol. 1. Coord. Freedman, A.M., Kaplan, H.I., Sadock, B.J. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1975
- Pauls, D.L., Bucher, K.D., Crowe, R.R., et al.: A genetic study of panic disorder pedigrees. *Am J Hum Genet* 32: 639-644, 1980
- Pavlov, I.P.: *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. Tradusă și coordonată de Anrep, G.V. Londra, Oxford University Press, 1927
- Pinsker, H.M., Hening, W.A., Carew, T.J., et al.: Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 182: 1039-1042, 1973
- Posner, M.I.: *Cognition: An Introduction*. Chicago, Scott, Foresman, 1973
- Prokasy, W.F. (coord.): *Classical Conditioning: A Symposium*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1965
- Rescorla, R.A.: Probability of shock in the presence and absence of CS in fear conditioning. *J Comp Physiol Psychol* 66: 1-5, 1968
- Rescorla, R.A.: Second order conditioning: implications for theories of learning, în *Contemporary Approaches to Conditioning and Learning*. Coord. McGuigan, F.J., Lumsden, D.B. Washington, DC, VH Winston, 1973
- Rescorla, R.A.: Some implications of a cognitive perspective on Pavlovian conditioning, în *Cognitive Processes in Animal Behavior*. Coord. Hulse, S.H., Fowler, H., Honig, W.K. Hillsdale, NJ, Erlbaum, 1978
- Rescorla, R.A.: Conditioned inhibition and extinction in mechanisms of learning and motivation, în *Mechanisms of Learning and Motivation: A Memorial Volume of Jerzy Konorski*. Coord. Dickinson, A., Boakes, R.A. Hillsdale, NJ, Erlbaum, 1979
- Rescorla, R.A., Wagner, A.R.: A theory of Pavlovian conditioning: variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement, în *Classical Conditioning II: Current Research and Theory*. Coord. A.H., Prokasy, W.F. New York, Appleton-Century-Crofts, 1972
- Romanes, G.J.: *Animal Intelligence*. New York, D Appleton, 1883
- Romanes, G.J.: *Mental Evolution in Man: Origin of Human Faculty*. London, Paul, 1888
- Sachar, E.J.: Psychobiology of affective disorders, în *Principles of Neural Science*. Coord. Kandel, E.R., Schwartz, J.H. New York, Elsevier-North Holland, 1981a
- Sachar, E.J.: Psychobiology of schizophrenia, în *Principles of Neural Science*. Coord. Kandel, E.R., Schwartz, J.H. New York, Elsevier-North Holland, 1981b
- Sahley, C.L., Rudy, J.W., Gelperin, A.: An analysis of associative learning in a terrestrial mollusc, I: higher-order conditioning, blocking and a transient US-pre-exposure effect. *Comp Physiol [A]* 144: 1-8, 1981
- Sargant, W., Slater, E.: *An Introduction to Physical Methods of Treatment in Psychiatry*, ediția a patra. Edinburgh, Livingstone, 1963
- Scheller, R.H., Jackson, J.F., McAllister, L.B., et al.: A family of genes that codes for ELH, a neuropeptide eliciting a stereotyped pattern of behavior in *Aplysia*. *Cell* 28: 707-719, 1982
- Schwartz, J.H., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: Functioning of identified neurons and synapses in abdominal ganglion of *Aplysia* in absence of protein synthesis. *J Neurophysiol* 34: 939-953, 1971
- Seligman, M.E.P.: *Helplessness: On Depression, Development, and Death*. San Francisco, CA, W.H. Freeman and Co, 1975
- Seligman, M.E.P., Meyer, B.: Chronic fear and ulcers in rats as a function of the unpredictability of safety. *J Comp Physiol Psychol* 73: 202-207, 1970
- Sheehan, D.V.: Current concepts in psychiatry: panic attacks and phobias. *N Engl J Med* 307: 156-158, 1982
- Siegelbaum, S.A., Camardo, J.S., Kandel, E.R.: Serotonin and cyclic AMP close single K⁺ channels in *Aplysia* sensory neurons. *Nature* 299: 413-417, 1982
- Skinner, B.F.: *Verbal Behavior*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1957
- Slater, E., Shields, J.: Genetical aspects of anxiety. *Br J Psychiatry* 3: 62-71, 1969
- Staddon, J.E.R., Simelhaag, V.L.: The "superstition" experiment: a reexamination of its implications for the principles of adaptive behavior. *Psychol Rev* 78: 16-43, 1971
- Stryer, L.: *Biochemistry*, ediția a doua. San Francisco, CA, W.H. Freeman, 1981
- Testa, T.J.: Causal relationships and the acquisition of avoidance responses. *Psychol Rev* 81: 491-505, 1974
- Tolman, E.C.: *Purposive Behavior in Animals and Men*. New York, Appleton-Century-Crofts, 1932
- Wagner, A.R.: Priming in STM: an information-processing mechanism for self-generated or retrieval-generated depression in performance, în *Habituation: Perspectives from Child Development, Animal Behavior, and Neurophysiology*. Coord. Tighe, T.J., Leaton, R.N. Hillsdale, NJ, Erlbaum, 1976
- Walters, E.T., Byrne, J.H.: Associative conditioning of single sensory neurons suggests a cellular mechanism for learning. *Science* 219: 405-408, 1983
- Walters, E.T., Carew, T.J., Kandel, E.R.: Classical conditioning in *Aplysia californica*. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 6675-6679, 1979
- Walters, E.T., Carew, T.J., Kandel, E.R.: Associative learning in *Aplysia*: evidence for conditioned fear in an invertebrate. *Science* 211: 504-506, 1981
- Watson, J.B.: Psychology as the behaviorist views it. *Psychol Rev* 20: 158-177, 1913
- Watson, J.B.: *Behaviorism*. New York, WW Norton, 1925
- Watson, J.B., Rayner, R.: Conditioned emotional reaction. *J Exp Psychol* 3: 1-14, 1920

- 198 Watson, J.D.: *Molecular Biology of the Gene*, ediția a treia. Menlo Park, CA, WA Benjamin, 1976
- Weiss, J.M.: Somatic effects of predictable and unpredictable shock. *Psychosom Med* 32: 397-408, 1970
- Weisskopf, V.F.: Bicentennial address: frontiers and limits of physical sciences. *American Academy of Arts and Sciences Bulletin* 35: 4-23, 1981

COMENTARIU

„Neurobiologia și biologia moleculară”

Eric J. Nestler, M.D., Ph.D.

Lectura acestui eseu incisiv și pătrunzător al lui Eric Kandel după 20 de ani mi-a oferit o fascinantă imagine a lumii neuroștiințelor de la începutul anilor 1980 și a subliniat progresele uriașe care au fost făcute în acest domeniu în ultimele două decenii. Când am citit pentru prima oară articolul, în 1983, tocmai îmi încheiasem cercetările pentru doctoratul în psihologie în laboratorul lui Paul Greengard de la Universitatea Yale și mă pregăteam să-mi încep rezidențiatul în psihiatrie. M-am gândit multă vreme să-mi înființez propriul laborator și care dintre metodele experimentale ar fi cele mai potrivite pentru noile abordări din domeniul neuroștiinței psihiatrice.

În eseu „Neurobiologia și biologia moleculară. A doua întâlnire”, Kandel a făcut o intervenție de mare putere într-o controversă-cheie a acelor vremuri: rolul biologiei moleculare în neuroștiințe. Mulți investitori de frunte din domeniul neuroștiințelor, ale căror cercetări se concentrau asupra conexiunilor anatomice detaliate de la nivelul sistemului nervos central, asupra bazei ionice a conductanței nervoase sau asupra dezvoltării sistemului nervos, nu întrevădeau valoarea abordărilor moleculare ale sistemului nervos. Kandel descria pentru prima oară o serie de cercetări moleculare în domeniul neuroștiințelor în anii 1960, în acestea fiind implicați în principal biologi moleculari de primă clasă din alte discipline, care s-au reorientat spre investigații asupra sistemului nervos. A remarcat atunci cu sagacitate că în această perioadă de început domnea un optimism excesiv, prin faptul că investigatorii implicați anticipau progrese rapide și transformatoare, similare progreselor determinate de biologia moleculară pe terenul altor discipline. Deși aceste progrese transformatoare nu s-au materializat, perioada respectivă a fost importantă prin faptul că a furnizat neuroștiințelor modele fundamentale noi, cum ar fi folosirea



200 unor organisme inferioare mamiferelor (*C. elegans*, *Drosophila*) pentru studierea dezvoltării și funcționării sistemului nervos.

A doua întâlnire cu biologia moleculară, subiectul eseului lui Kandel din 1983, a constat într-o aplicare mult mai sistematică a modelelor moleculare în neuroștiințe. La vremea scrierii eseului, studiile de acest fel erau dominate în mare măsură de tehnicile de clonare moleculară și de producere a anticorpilor monoclonali. Erau clonate în premieră proteine care fuseseră descoperite și caracterizate numai pe baza unei acțiuni funcționale (de exemplu conductivitatea canalelor ionice, legarea de receptori neurotransmițătorilor). Tot în acea perioadă a avut loc și prima identificare a unor familii de proteine reglatoare noi care stimulează formarea și diferențierea celulelor neuronale în timpul dezvoltării. Kandel a anticipat măsura în care acest val al biologiei moleculare va transforma neuroștiințele și faptul că această transformare nu se va face în principal prin salturi conceptuale, ci prin punerea la dispoziție a unor instrumente cu eficiență unică, instrumente care le vor permite specialiștilor în neuroștiințe să-și analizeze sistemele la un nivel molecular tot mai profund.

Eseul lui Kandel este impresionant de profetic în predicțiile sale și trebuie să recunosc că, spre deosebire de Kandel, nu am apreciat pe deplin amploarea acestor contribuții în 1983, când mă aflam în toiul experimentelor de laborator. Kandel a prezis, spre exemplu, folosirea la scară largă a analizei mutațiilor la organisme simple și trierea pe bază de omologie a bazelor de date moleculare pentru a se identifica noi familii de gene implicate în funcționarea și dezvoltarea sistemului nervos. De asemenea, a subliniat importanța folosirii instrumentelor moleculare pentru a caracteriza modificările de exprimare a genelor pe parcursul dezvoltării și la animalul adult, spre a înțelege cum se adaptează și se modifică sistemul nervos în decursul timpului.

Mai mult, recitind eseul lui Kandel, este impresionant să văd cât de mult a avansat domeniul în 20 de ani. La începutul anilor 1980, exista un singur canal ionic (receptorul de acetilcolină nicotinic de la nivelul mușchilor striati) care fusese clonat și căruia i se descriesese structura subunităților. Până în prezent au fost clonate sute de canale ionice, unele au fost chiar cristalizate și sunt disponibile informații detaliate privind mecanismele moleculare ce guvernează activitatea porților canalelor. S-a descoperit că mutațiile survenite la nivelul multora dintre aceste canale constituie cauza unei game de tulburări neurologice. La începutul anilor 1980, eliberarea neurotransmițătorilor era înțeleasă la nivel descriptiv: influxul de Ca^{2+} din timpul impulsului nervos declanșează migrarea veziculelor pline cu transmițător spre membrana sinaptică, unde transmițătorul este eliberat prin exocitoză. Astăzi, acest proces este elucidat la

un nivel molecular impresionant de detaliat, legarea Ca^{2+} de proteinele-țintă declanșând o serie de interacțiuni între proteine care controlează traficul și fuzionarea veziculelor. La începutul anilor 1980, ideea că fosforilarea proteinelor neuronale reglează conducerea nervoasă și transmiterea sinaptică rămăsese controversată. Astăzi se știe că fosforilarea proteică este mecanismul molecular dominant prin care sunt reglate toate tipurile de proteine neuronale. Acestea sunt doar câteva dintre progresele făcute de neuroștiințe în ultimele două decenii, progrese care n-ar fi fost posibile fără instrumentele extraordinare ale biologiei moleculare.

La fel de izbitoare este, în analiza făcută de Kandel, o arie majoră a cunoașterii în care progresele noastre au fost mai puțin spectaculoase: înțelegerea manierei precise în care circuitele neuronale determină comportamente complexe. Acest obiectiv are o însemnătate deosebită pentru Kandel, pentru mine și pentru numeroși colegi psihiatri în eforturile de a explica baza neuronală a tulburărilor psihice. Evident, s-au făcut unele progrese esențiale; spre exemplu, prin folosirea la scară largă a șoarecilor cu mutații convenționale și, mai recent, cu mutații induse la nivelul anumitor celule, a vectorilor virali, a oligonucleotidelor complementare, a ARN-i și a altor instrumente înrudite, am fost martorii unor progrese extraordinare în ce privește capacitatea de a corela proteine individuale de la nivelul anumitor structuri cerebrale cu comportamentul complex. Totuși, mecanismele precise prin care aceste proteine dau naștere, prin modificarea funcționării celulelor nervoase individuale, la cele mai complexe tipuri de comportamente rămân aproape la fel de misterioase ca acum 20 de ani.

Acest fapt ne duce pe cale directă la o temă centrală din eleganta prezentare generală a volumului de față făcută de Kandel: așteptăm oare noi progrese metodologice care să ne permită să înțelegem comportamentele complexe la nivel neuronal sau o astfel de abordare reduționistă este intrinsec limitată? Sunt într-un totu de acord cu ideea lui Kandel că într-o bună zi neuroștiințele vor oferi o înțelegere mecanicistă a comportamentului complex în condiții de normalitate și de patologie. Evaluând distanța pe care a parcurs-o domeniul nostru din 1983 și până azi, rămân la fel de optimist și cred că vom atinge acest obiectiv. Aștept cu nerăbdare să citesc despre progresele domeniului nostru în această privință și în altele, tot atât de provocatoare, peste două decenii!

Neurobiologia și biologia moleculară

A doua întâlnire¹

Eric R. Kandel, M.D.

După cum ilustrează această sesiune de comunicări științifice, aplicarea recentă a geneticii moleculare în domeniul neurobiologiei celulare generează mult entuziasm. Deși acest entuziasm este unic în multe privințe, pentru mulți dintre noi, care lucrează deja în domeniul neurobiologiei, este însoțit de un sentiment de *déjà vu*. Senzația că am mai fost aici este corectă, deoarece contactul actual între neurobiologie și biologia moleculară este de fapt a doua întâlnire a celor două discipline, nu prima. Pentru a plasa în perspectivă impactul recent al geneticii moleculare asupra biologiei, voi împărți acest rezumat în două părți. Voi începe cu unele comentarii cu privire la prima întâlnire — originile istorice ale relației între biologie moleculară și neuroștiințe, privite dintr-o perspectivă personală și, firește, limitată. Aceste origini au instituit tradiția ce a culminat cu prezenta sesiune de comunicări. În al doilea rând, voi folosi problematica abordată la această sesiune de comunicări pentru a evidenția temele principale ce se conturează în neurobiologia moleculară modernă. Deși în acest rezumat îmi limitez citările în principal la articolele din volumul de față, folosesc aceste lucrări ca punct de plecare pentru abordarea altor probleme, pe care, pentru a fi succint, le voi descrie fără alte citări.

¹ Acest articol a fost publicat inițial în *Cold Harbor Spring Symposia on Quantitative Biology*, volumul 48, 1983, pp. 891–908.

Prima întâlnire între neurobiologie și biologia moleculară datează de la sfârșitul anilor 1960. La vremea respectivă, mai mulți biologi moleculari de marcă credeau că multe dintre problemele interesante din domeniul lor se află aproape de elucidare; s-au îndreptat spre creier ca următoarea problemă de abordat, așa cum fac acum urmașii lor. În cele două decenii precedente, biologia moleculară se bucurase de o creștere imensă a capacităților tehnice și a puterii explicative. Abordarea moleculară a problemelor de biologie are mai multe rădăcini: genetica clasică a lui T.H. Morgan și a discipolilor săi din America, examinarea structurii polimerilor biologici cu structură ordonată prin cristalografia cu raze X introdusă de Astbury și Bragg în Anglia și, în sfârșit, aplicarea paradigmei din fizica modernă la problemele biologiei, caracterizată în mod special de speculațiile lui Schrödinger (*Ce este viața?*) și de activitatea lui Max Delbrück și a asociaților săi. Toți acești precursori intelectuali aveau în comun o abordare experimentală care depindea de construirea modelelor și, prin aceasta, de deschiderea spre studierea formulelor care exemplificau cel mai bine fenomenele de interes. Acest lucru a dus la căutarea de sisteme convenabil de simple, care să ofere material din abundență. Astfel, geneticienii interesați de ereditate la organisme superioare au studiat mai întâi *Drosophila* și *Escherichia coli*, cristalografii au analizat mai întâi cheratina și hemoglobina, iar biologii moleculari interesați de replicarea ADN-ului au examinat virusuri bacteriene. Deși imboldul era cel de a înțelege fenomene complexe, studiul era guvernat de optimizarea sistemelor experimentale simple și de universalitatea presupusă a fenomenelor alese pentru studiere.

Prin această abordare, fluxul informațiilor genetice de la nucleul celular la aparatul celular de sinteză a proteinelor a fost descris elegant între anii 1950 și 1965. Descoperirea de către Watson și Crick a structurii de dublu helix a ADN-ului conținea în germene revelațiile pe care le-a prilejuit cu privire la natura replicării. Aceasta a dus în scurt timp la descoperirea ARN-ului mesager, la descifrarea codului genetic și la înțelegerea mecanismelor sintezei proteinelor.

În 1965 eram deja pe cale să înțelegem biochimia informațională a exprimării genelor, datorită elaborării modelului Jacob-Monod al operonului. În acest model, o genă structurală care codifică o anumită proteină este reglată de un element promotor ce conține o secvență de ADN numită operator. Transcrierea genei structurale este împiedicată în mod normal de o proteină inhibitoare care se leagă de operatorul elementului promotor. Însă gena poate fi activată rapid de o mică moleculă semnalizatoare produsă de metabolismul celular,

care se leagă de proteina inhibitoare și o înlătură. Aceste mici molecule determină în ultimă instanță rata transcrierii genei structurale. Descoperirea că funcționarea genelor nu este fixă, ci poate fi reglată de mediu prin mici molecule (cum ar fi inductorii) a oferit un cadru teoretic coerent pentru înțelegerea unei mari părți din fiziologia bacteriană. În plus, acest model a sugerat prima explicație moleculară a diferențierii celulare în timpul embriogenezei la eucariote. Potrivit acestei concepții (despre care se știe acum că este ușor hipersimplificată), fiecare celulă din organism conține toate genele din genom. Ca urmare, dezvoltarea ar rezulta în urma activării și dezactivării corespunzătoare a anumitor configurații ale genelor din diferitele celule.

Pentru mulți a părut atunci că cea mai mare parte din biologie, inclusiv dezvoltarea, poate fi dedusă — în principiu, dacă nu detaliat — din regulile deja existente. Regulile, spunea argumentul, au fost desprinse pe baza virusurilor și a celulelor bacteriene, însă codul este universal, iar evoluția, conservatoare. Mulți n-au putut să nu fie de acord cu Monod că elefantul este o *E. coli* la dimensiuni amplificate. Ca urmare, acești biologi considerau că mai rămâne doar o singură frontieră majoră: creierul și, la nivelul lui, dezvoltarea și biologia mentației: a cogniției, percepției, gândirii și învățării.

Deși timpul a dovedit că această concepție era excesiv de optimistă, neurobiologia a beneficiat de pe urma acestui optimism, căci, pe parcursul a câțiva ani, mai mulți biologi moleculari talentați au migrat către neurobiologie: de exemplu, Francis Crick, J.P. Changeux, Sidney Brenner, Seymour Benzer, Cyrus Levinthal, Gunther Stent și Marshall Nirenberg. Entuziasmul lor a atras imediat spre acest domeniu mulți specialiști mai tineri (dintre care unii au fost prezenți la această sesiune de comunicări — Regius Kelly, Louis Reichardt și Douglas Fambrough), care au introdus în neurobiologie noi perspective și metode.

Această primă întâlnire a fost caracterizată de aceleași abordări experimentale care slujiseră atât de bine biologia moleculară: elaborarea de modele, alegerea de preparate experimentale convenabile, înzestrate cu material de studiu din abundență, și o mare noutate pentru neurobiologie: folosirea geneticii mutațiilor. Un exemplu excepțional de preparat bogat în substanțe de interes neurobiologic este organul electric al torpilei și al țiparului, folosite inițial de David Nachmansohn (1959) pentru a studia componentele biochimice ale transmiterii colinergice. Acest material inițial a oferit informații structurale detaliate despre receptorul nicotinic de acetilcolină (nAChR), enzima răspunzătoare de sinteza și degradarea acetilcolinei (ACh), și despre vezicula colinergică. Diferite alte preparate au fost introduse în neurobiologie tocmai pentru că erau utile pentru analiza mutațiilor, între ele numărându-se linii celulare tumorale, celule de

206 neuroblastom și celule PC12, precum și organisme simple precum *C. elegans* și *Drosophila*, adecvate pentru analiza genetică datorită ciclului de viață scurt. Interesul s-a concentrat și asupra unor linii izogene de pești și șoareci care promiteau să clarifice cum determină genele specificitatea conexiunilor de la nivelul creierului vertebratelor.

După entuziasmul inițial însă, acești primi emigranți către neurobiologie s-au confruntat cu dificultăți de înaintare pe noul teren. În 1965 nu existau sisteme bune pentru efectuarea analizelor mutațiilor asupra sistemului nervos. Ca urmare, primii pionieri au investit mult efort și multă ingeniozitate în elaborarea de sisteme care erau noi pentru neurobiologie. A trecut mai bine de un deceniu plin până ca potențialul și promisiunea primei întâlniri să fie fructificate — până când accentul să se mute de la elaborarea de sisteme la găsirea răspunsurilor la întrebări importante despre sisteme. Deși metodele analizei mutațiilor au avut în cele din urmă un impact asupra neurobiologiei, aceste metode nu s-au dovedit a fi aplicabile *imediat*. Ca urmare, influența primei migrări disciplinare a fost treptată, nu spectaculoasă, ducând la o evoluție, și nu la o revoluție în neurobiologie. Poate că în acei ani au existat momente când mulți cercetători au crezut că biologia moleculară nu va ajunge niciodată la o etapă fructuoasă — la acel progres cu ritm rapid care făcuse ca restul biologiei moleculare să fie atât de palpitantă. Exista, însă, o înaintare permanentă; problemele deveneau treptat mai bine definite, mai interesante și mai accesibile; standardul demersurilor la nivelul întregii neurobiologii creștea, însă progresul era lent.

După cum a ilustrat această sesiune de comunicări, în ultimii trei ani am avut parte de o a doua întâlnire: o revenire a biologiei moleculare. Această reînnoire a interesului a apărut odată cu crearea unei varietăți de tehnici moleculare foarte eficiente: ADN-ul recombinat, metodele de segmentare a ADN-ului și a proteinelor, precum și anticorpii monoclonali. În completarea acestor evoluții din domeniul biologiei moleculare, tehnicile „patch-clamp” au permis electrofiziologilor să măsoare voltajul ce traversează câte un singur canal ionic.

Totuși, a doua întâlnire se deosebește de prima în mai multe privințe importante. Neurobiologia are acum o tradiție mai solidă în biologia moleculară. Activitatea primei generații de „emigranți” s-a consolidat și acum există o varietate de sisteme bine definite și bine studiate, disponibile pentru analiza mutațiilor. Neurobiologia organismelor *Drosophila* și *C. elegans* s-a maturizat. Cel mai important, întrebările la care se poate răspunde în prezent la nivel molecular au fost clarificate în foarte mare măsură. În plus, tehnicile ADN-ului

207 recombinant sunt aplicate la o gamă mult mai mare de preparate decât cele ale analizei mutațiilor. Mai mult, faptul că cel puțin unele gene interesante din punct de vedere neurobiologic sunt conservate de-a lungul evoluției dă naștere posibilității de a beneficia în mod curent de pe urma avantajelor mutaționale ale *Drosophila* clonând gene ale acestui organism și folosind apoi clonele pentru a analiza bibliotecile genomice ale animalelor superioare.

Mai mult decât atât, clonarea oferă posibilitatea de a transforma o *E. coli*, de exemplu, într-o familie de organe electrice. Datorită acestei capacități poate fi recoltată o abundență de produse genetice chiar și de la cei mai mici neuroni. Dacă ne interesează o anumită componentă moleculară a unei celule, tehnicile de clonare pot fi folosite pentru a produce materialul de interes în cantități suficiente pentru analiza biochimică. De exemplu, această abordare ar putea fi folosită pentru caracterizarea proteinei-canal de Na⁺, care s-a dovedit dificil de studiat, deoarece reprezintă mult sub 0,1% din conținutul proteic total al celulei nervoase.

Tehnologia nouă poate elucida, de asemenea, modificările de exprimare a genelor ce survin pe măsură ce sistemul nervos se dezvoltă și care se află probabil la baza formelor de lungă durată ale plasticității sinaptice. Bibliotecile de ADNc pot fi cercetate cu secvențe de nucleotide din celule nervoase aflate în diferite stadii ale dezvoltării și de la animalul matur, în condițiile unor diferite protocoale de învățare, pentru a evalua modificările din sinteza ARN-ului mesager.

Este posibilă totodată descrierea organizării anumitor gene. Dacă presupunem că procesele neurobiologice sunt mediate de mecanisme moleculare universale, preparatele existente pot fi folosite pentru a afla dacă există la nivelul unei clase varietăți de molecule specifice creierului și, la nivelul clasei respective, dacă neuroni diferiți folosesc entități moleculare diferite. Care componente sunt comune și care sunt diferite?

Dat fiind faptul că terenul pare ademenitor pentru întoarcerea biologiei moleculare, cum a fost afectată neurobiologia în cei trei ani de la a doua întâlnire? Prezenta sesiune de comunicări atestă că progresul a fost încurajator și că nu doar am aflat multe, ci am făcut-o și în ritm mult mai rapid decât ne-am fi putut aștepta. Datorită creării de tehnici noi și recrutării de oameni de știință excelenți, instruiți într-un set de discipline noi, peisajul anumitor segmente ale biologiei începe să se schimbe. În plus — și poate mai important pe termen lung —, în neurobiologie s-a produs o schimbare esențială de atitudine. Neurobiologia începe să depășească o barieră intelectuală care a despărțit-o de restul științei biologiei, o barieră care a existat deoarece limbajul neurobiologiei se

baza în mare măsură pe neuroanatomie și electrofiziologie și doar în măsură modestă pe limbajul biologic mai larg întrebuințat al biochimiei și biologiei moleculare. Până acum trei ani, majoritatea biologilor moleculari considerau că simplul interes față de întrebarea centrală pusă de neurobiologie — cum funcționează creierul? — este insuficient pentru a începe activitatea în domeniu și că până și începerea activității necesită cunoștințe vaste de neuroanatomie și electrofiziologie. Întrunirea de față a arătat că lucrurile nu trebuie neapărat să stea astfel — cel puțin nu la început. Nu descriu aici și în niciun caz nu promovez lipsa unei pregătiri adecvate. Înțelegerea detaliată a problematicei aferente studierii creierului este categoric necesară. Pentru a lucra într-o anumită regiune a sistemului nervos trebuie să-i cunoști structura și fiziologia. Însă acum putem *începe* să lucrăm cu aspectele moleculare ale unei probleme fără a fi intimidată de formidabilele date obiective de electrofiziologie sau copleșiți de abundența de detalii fine ale anatomiei creierului. Cum, în principiu, metodologiile ADN-ului recombinant și ale anticorpilor monoclonali pot fi aplicate la oricare sistem de interes, unii nou-sosiți talentați au adus deja contribuții interesante la neurobiologie alegând sisteme în care detaliile de anatomie și fiziologie sunt limitate sau simple.

În plus, acesta este doar vârful aisbergului. Pe măsură ce progresul accelerează, barierele care au despărțit în mod tradițional neurobiologia de biologia celulară se vor micșora și mai mult. Din această schimbare a peisajului neurobiologiei vor decurge probabil alte două consecințe. În primul rând, oamenii de știință talentați din alte sectoare ale biologiei vor fi tot mai atrași de neurobiologie, deoarece problemele intrinsec fascinante de pe teritoriul acesteia vor fi formulate în maniere pretabile la abordări moleculare. În al doilea rând, noi, neurobiologii, vom începe să înțelegem că unele dintre problemele care ni se par fascinante nu sunt unice pentru sistemul nervos și ar putea fi studiate în mod profitabil pe un alt teren.

Pe de altă parte, această sesiune de comunicări a ilustrat totodată faptul că metodologiile ADN-ului recombinant și ale hibridomului sunt tehnici, nu scheme conceptuale. În neurobiologie, lucrurile nu se opresc la clonare. Întrebările elementare cu care ne confruntăm în studierea creierului continuă să fie: Cum funcționează celulele nervoase? Cum decurg din interacțiunile lor gândirea, afectivitatea, percepția, mișcarea și memoria? Tehnicile noi sunt interesante pentru neurobiologie numai în măsura în care ne ajută să răspundem la aceste întrebări. Este limpede că tehnicile geneticii moleculare se vor dovedi de o mare valoare, dar este limpede și că aceste tehnici nu vor reuși singure; vor fi necesare abordări suplimentare.

În cele ce urmează mă voi ocupa de unele chestiuni concrete abordate în sesiunea de comunicări și le voi folosi drept trambulină pentru analizarea unora dintre temele principale ale neurobiologiei moleculare actuale.

Neurobiologia moleculară: de la molecule la comportament

Proteinele-canal

Proteinele membranare conferă celulelor nervoase capacități de semnalizare

Capacitățile distinctive de semnalizare electrică ale celulelor nervoase decurg din două familii de proteine membranare specializate, numite „canale” și „pompe”, care permit ionilor să traverseze membrana. Pompele transportă activ ionii împotriva unui gradient electrochimic și, ca urmare, necesită energie metabolică. Canalele permit ionilor să se deplaseze cu repeziciune în sensul gradientului lor electrochimic și nu necesită energie metabolică.

Proteinele-canal sunt grupate, la rândul lor, în două categorii: 1) canale fără poartă, care sunt întotdeauna deschise, și 2) canale cu poartă, care se pot deschide și închide. Canalele cu poartă de voltaj percep câmpul electric și sunt deschise de modificări ale potențialului membranal. Canalele cu poartă chimică se deschid atunci când se leagă de ele liganzi cum ar fi moleculele de transmitător sau de hormon. Neuronii se deosebesc prin tipul de canale pe care le posedă. Chiar și regiunile diferite ale unuia și aceluiași neuron pot să aibă tipuri diferite de canale.

Concepția actuală despre transmiterea semnalelor la nivelul celulelor nervoase își are originea în ipoteza formulată în termeni matematici de Hodgkin, Huxley și Katz, în 1952. Potrivit acestei teorii, potențialul de repaus și potențialul de acțiune conduc la distribuții inegale ale K^+ , Na^+ și Cl^- pe suprafața membranei. Pompa de Na^+ menține concentrația de Na^+ în interiorul axonului la un nivel de aproximativ 20 ori mai mic decât în exterior. Membrana în repaus are canale fără poartă (numite canale de scurgere) permeabile la K^+ , iar potențialul de repaus al celulelor nervoase este așadar apropiat de potențialul de echilibru pentru K^+ (aproximativ -80 mV). Ușoara deviație de la potențialul de echilibru pentru K^+ rezultă dintr-o ușoară permeabilitate la Na^+ și Cl^- a canalelor de scurgere. Membrana unui axon este capabilă să genereze un

210 potențial de acțiune deoarece conține două canale independente cu poartă de voltaj, unul pentru Na^+ , iar celălalt pentru K^+ . Ambele sunt închise în condiții de repaus și deschise în condiții de depolarizare. Depolarizarea deschide poarta canalului de Na^+ , lăsând o parte din moleculele de Na^+ să pătrundă în celulă, fapt care accentuează depolarizarea; acest lucru duce la deschiderea mai multor canale de Na^+ și dă naștere unui proces de regenerare ce duce potențialul de membrană spre potențialul de echilibru al Na^+ , aproximativ +55 mV. Depolarizarea duce și la deschiderea canalelor de K^+ , dar cu o întârziere. Canalele de K^+ permit ieșirea K^+ din celulă, iar acest eveniment, împreună cu inactivarea canalului de Na^+ , repolarizează celula și pune capăt potențialului de acțiune.

În ultimii câțiva ani, ipoteza ionică a fost dezvoltată prin descoperirea unor canale ionice suplimentare la nivelul corpului celular și al regiunilor terminale ale celulei nervoase, canale care nu sunt prezente la nivelul axonului. Spre exemplu, terminațiile și corpul celular al neuronului conțin canale de Ca^{2+} cu poartă de voltaj. Deschiderea acestor canale este responsabilă de influxul de Ca^{2+} necesar pentru descărcarea prin exocitoză a transmițătorului din veziculele sinaptice. În celulele musculare, deschiderea canalelor de Ca^{2+} este o etapă crucială din inițierea contracției. Mai mult, pe lângă canalul de K^+ descris de Hodgkin și Huxley (1952), numit canalul de K^+ cu întârziere, au mai fost găsite alte câteva tipuri de canale de K^+ cu poartă atât la nivelul terminațiilor nervoase, cât și al corpului celular. Între acestea se numără canalul rapid de K^+ și canalul de K^+ activat de Ca^{2+} .

Transmiterea sinaptică în cea mai simplă formă a ei reprezintă o lărgire a acestui set de mecanisme. Ea folosește canale cu poartă chimică, nu de voltaj. Spre exemplu, la nivelul plăcii neuromusculare de la vertebrate, Fatt și Katz (1951) și Takeuchi și Takeuchi (1966) au arătat că transmiterea sinaptică presupune deschiderea unui canal prin care trec cationi mici — în principal Na^+ și K^+ — când ACh se leagă de canal.

Proteina membranară cea mai bine înțeleasă este canalul ionic activat de ACh

Descoperirile inițiale făcute de Fatt și Katz și de Takeuchi și Takeuchi au deschis calea studierii proprietăților moleculare ale canalului cu poartă dependentă de ACh. În această privință, progresul a fost remarcabil. Îmi amintesc și acum discuțiile de la începutul anilor 1960 pe tema dacă AChR este

o proteină sau o lipidă. Când această chestiune a fost clarificată, problema dacă AChR și acetilcolinesteraza (AChE) sunt una și aceeași moleculă a persistat până în anul 1970. Pe baza studiilor care arată că esteraza este o proteină membranară periferică, nu integrantă, care nu reacționează la markeri de afinitate sau la liganzi foarte specifici pentru receptor, acum știm că receptorul și esteraza sunt proteine diferite.

În plus, studiile efectuate de Katz și Miledi (1970) și de Anderson și Stevens (1973) folosind analiza zgomotului și studiile ulterioare bazate pe tehnica „patch-clamp” întreprinse de Neher și Sakmann (1976) au descris curenții elementari care se deplasează atunci când un singur canal AChR trece de la conformația închisă la cea deschisă, ca reacție la ACh. Fiecare canal se deschide pentru scurt timp (în medie 1 msec) în prezența ACh și dă naștere unui impuls dreptunghiular de tip „totul sau nimic” de curent îndreptat spre interior, care permite unui număr de circa 20 000 ioni de Na^+ să pătrundă în celulă (Anderson și Stevens, 1973; Katz și Miledi, 1970; Neher și Sakmann, 1976). Rata de transport rezultată, 10^7 ioni/s, este de 1 000 ori mai mare decât cea a mecanismelor de transport mediate de un transportor, cum ar fi valinomicina. Aceste măsurători au demonstrat ideea de bază a lui Hodgkin, Huxley și Katz — considerată de mult timp corectă — cum că ioni pot să traverseze membrana prin pori transmembranari.

Acum începem totodată să aflăm câte ceva despre biologia moleculară a ACh. Activitatea lui Karlin, Lindstrom, Raftery și a altora a arătat că proteina receptoare este o moleculă asimetrică, cu cinci subunități împărțite în patru tipuri (două α , unul β , unul γ și unul δ). Fiecare subunitate α se leagă de o moleculă de ACh (Karlin *et al.*). Acest fapt concordă cu constatarea farmacologică anterioară că pentru deschiderea canalului sunt necesare două molecule de ACh. Fiecare dintre cele patru tipuri de subunități este codificată de un alt ARN-m și, așadar, de o altă genă (Anderson și Blobel; Numa *et al.*, Raftery *et al.*). Mai mult chiar, fiecare dintre genele celor patru tipuri de subunități a fost clonată între timp (Numa *et al.*; Patrick *et al.*) și există dovezi directe cum că ambele exemplare ale subunității α sunt transcrise după o singură genă (Numa *et al.*). Diferențele biochimice dintre cele două subunități α rezultă din modificări ulterioare traducerii genetice, deși natura exactă a modificărilor rămâne neclară (Hall *et al.*; Karlin *et al.*; Lindstrom *et al.*; Merlie *et al.*; Numa *et al.*; Raftery *et al.*).

O comparație a secvenței complete de nucleotide a subunităților evidențiază o omologie substanțială, concordantă cu ideea că toate au rezultat dintr-o singură proteină originară (Numa *et al.*, Raftery *et al.*). O posibilitate evidentă

este aceea ca AChR-ul original să fi fost constituit de o proteină homomeră și ca duplicarea și divergența ulterioară a genelor să fi dus la constituirea familiei de gene care codifică acum diferitele subunități ale receptorului nicotinic (nAChR).

Datele de secvențiere și informațiile imunologice, biochimice și structurale corelate cu privire la AChR încep să ne dea și ele unele idei în privința marelui de orientare a subunităților la nivelul membranei (Anderson și Blobel; Changeux *et al.*, Fairclough *et al.*, Karlin *et al.*, Numa *et al.*, Patrick *et al.*). Fiecare dintre cele patru subunități este o proteină transmembranară (Anderson și Blobel, Changeux *et al.*, Raftery *et al.*). Se crede că regiunea aminoterminală a fiecărei subunități se află pe partea extracelulară a membranei și că această regiune a subunităților α conține, foarte probabil, siturile de recunoaștere a ACh, care sunt cu siguranță extracelulare. Studiile anterioare asupra markerilor de afinitate au demonstrat că siturile de legare a ACh conțin reziduuri de cisteină (Karlin *et al.*), iar pe baza datelor de secvenționare a fost posibilă identificarea de reziduuri de cisteină care sunt, și ele, probabil, componente ale acestor locuri (Numa *et al.*). După cum vom vedea mai jos, dispunerea carboxilului terminal (C-terminal) încă nu este clară (Fairclough *et al.*, Numa *et al.*).

Studiile efectuate la microscopul electronic indică faptul că cele cinci lanțuri sunt dispuse în jurul canalului central (Fairclough *et al.*, Karlin *et al.*). Întrucât omologia secvențelor se extinde la nivelul celei mai mari părți a structurii primare a subunităților, este foarte probabil ca fiecare subunitate să aibă un tipar structural similar. Ca urmare, fiecare subunitate aduce probabil o contribuție similară la structura totală (Fairclough *et al.*, Numa *et al.*). Spre exemplu, datele obținute de Numa sugerează că fiecare subunitate are patru regiuni hidrofobe extinse. Se crede că fiecare dintre aceste regiuni hidrofobe traversează membrana o dată. Dacă lucrurile stau astfel, fiecare subunitate intră și iese din membrană de patru ori (Changeux *et al.*, Hershey *et al.*, Numa *et al.*, Patrick *et al.*). Se postulează că domeniile transmembranare hidrofobe se leagă de domenii hidrofile care se extind dincolo de suprafețele membranei, în citoplasmă, de o parte, și în spațiul extracelular, de cealaltă parte. Domeniul extracelular al fiecărui lanț are dimensiunea de circa 25 kDa, iar domeniile citoplasmice sunt mai mici și de dimensiuni variabile.

O posibilitate care a fost luată în considerare acum câțiva ani a fost aceea că ionoforul sau canalul și situl de recunoaștere (receptorul) al ACh ar putea să constituie lanțuri diferite și distincte de polipeptide. Însă informațiile structurale actuale (inclusiv cele obținute prin microscopia electronică cu pigment negativ și reconstituirile imagistice) sugerează că toate subunitățile

contribuie la delimitarea canalului și sunt poziționate în jurul lui precum cercurile unui butoi. Studiile de conductanță sugerează o îngustare a canalului până la diametrul de 6 Å (Hille, 1977). Întrucât canalul are doar o selectivitate slabă — exclude anionii, dar este permeabil la cationii monovalenți și bivalenți, precum și la nonelectroliți —, se crede că el este un por neutru, umplut cu apă, fără încărcătură fixă. Ca urmare, Numa a avansat ipoteza că pereții canalului sunt alcătuiți din lanțurile laterale polare ale presupuselor helixuri ale segmentelor transmembranare și că aceste lanțuri laterale (în principal atomii de oxigen ai grupărilor hidroxil din reziduurile de treonină și serină) îi conferă canalului selectivitatea față de cationi.

Un model alternativ a fost propus de Stroud și colegii lui pe baza unei investigații, cu ajutorul analizei Fourier, a periodicităților ce caracterizează structura secundară amfipatică (Fairclough *et al.*). Potrivit modelului lui Stroud, fiecare subunitate are nu patru, ci cinci segmente transmembranare elicoidale. Patru sunt identice cu cele descrise de Numa, iar al cincilea helix se crede că este hidrofob pe o față și hidrofil pe cealaltă. Această structură i-a sugerat lui Stroud că al cincilea helix α formează pereții canalului ionic. Existența unui al cincilea segment transmembranar în acest model ar avea o consecință în plus: ar face ca C-terminalul subunităților să se afle pe partea citoplasmică a membranei. Acest aspect se află și el în opoziție față de modelul lui Numa al celor patru segmente transmembranare, care plasează C-terminalul alături de terminația amino, pe suprafața externă. Cele două modele ar trebui să poată fi diferențiate experimental.

Anticorpii monoclonali ai subunităților de nAChR au adus o contribuție importantă în toate aspectele studierii acestui receptor: sinteza, asamblarea, conformația sa și structura subunităților sale (Lindstrom *et al.*). Aceste studii au avut totodată un rol-cheie în elucidarea caracterului molecular al miasteniei gravis. Această boală a funcționării neuromusculare este caracterizată de o slăbiciune musculară pe care activitatea o intensifică, iar odihna o ameliorează, uneori spectaculos. Tehnicile moderne de imunologie au arătat că miastenia este o boală autoimună cauzată de anticorpi ai nAChR produși de organism. Acești anticorpi duc la un randament crescut al receptorilor de ACh, prin legarea lor încrucișată, precum și prin facilitarea endocitozei lor (Lindstrom *et al.*). Ca urmare, mușchii striati afectați ai pacienților cu miastenia gravis conțin mai puțini receptori de ACh decât cei ai oamenilor sănătoși. Dată fiind importanța clinică a nAChR, este un noroc că acest receptor a fost conservat într-un grad ridicat de-a lungul evoluției; gena lui a fost izolată la oameni (Numa *et al.*), precum și la *Drosophila* (Ballivet *et al.*), la care ar putea fi studiată eficient.

Deși în prezent avem cunoștințe bogate despre receptorul nicotinic, deocamdată știm puține la nivel molecular despre maniera în care se exprimă structura canalului la nivel de funcționare. Pe lângă problema selectivității ionice, de care mă voi ocupa mai jos, trebuie abordate și alte probleme esențiale. În primul rând, cum are loc transducția legării ACh în deschiderea canalului? Procesul de transducție explică de ce masa totală a proteinei receptorului este atât de mare (250 kDa) și de ce proteina este împărțită în cinci lanțuri? Studiile pe antibiotice ionofore (cum ar fi gramicidina A) și pe bacteriorodopsină (Dunn *et al.*) arată că se poate construi un canal cât se poate de bun cu un singur lanț polipeptidic mic. În al doilea rând, cum este asamblat receptorul? Se assemblează singur sau sunt implicate alte proteine? În al treilea rând, cum este reglată exprimarea genelor subunităților în timpul dezvoltării și după denervare?

Aceste întrebări ilustrează o idee la care voi reveni în mod repetat. Definirea secvenței de nucleotide este un pas important în direcția înțelegerii la nivel molecular a funcționării neuronale, însă este doar un început. Va fi esențial să combinăm informațiile obținute prin tehnici de genetică moleculară cu observațiile obținute prin abordări de biologie celulară, biofizice și structurale. Mai concret, datele privind secvenționarea trebuie să fie corelate cu biochimia structurală, pe de o parte, și cu abordarea funcțională, pe de altă parte. Mai mult decât atât, mecanismele moleculare de funcționare a canalelor nAChR (cum se explică permeabilitatea, de exemplu) nu vor fi ușor de studiat. Această dificultate rezultă din faptul că, spre deosebire de moleculele organice, substraturile — ionii care circulă prin diferitele canale de ACh — nu pot fi modificate pentru studii de specificitate (deși în cazul canalelor de Na^+ sau K^+ s-au aflat multe folosindu-se ioni cu dimensiuni, formă și încărcătură diferite). Ca urmare, trucurile posibile în studierea mecanismelor enzimatică — bazate pe folosirea analogilor de substrat — nu pot fi aplicate în cazul canalelor ionice. Totuși, s-au folosit markerii de afinitate fotoactivați ai canalului pentru identificarea subunităților care contribuie la canalul nAChR (Changeux *et al.*, Karlin *et al.*).

Mutageneza situs-specifică, ce a fost folosită în cazul bacteriorodopsinei pentru a modifica produsele genetice la nivelul anumitor loci moleculari specifici (Dunn *et al.*), poate fi utilă în analiza canalelor. În cazul acestei forme de analiză genetică moleculară, fiecare subunitate a canalului cu poartă de ligand poate fi analizată în termenii contribuției pe care o aduce o anumită secvență peptidică la diferite aspecte ale permeabilității. Cea mai directă abordare a acestor probleme este foarte probabil să vină din studii în care mutageneza situs-specifică este folosită pentru a modifica, în moduri definite,

structura genelor subunităților. Aceste gene modificate sau ARN-ul lor mesager pot fi introduse în alte celule decât cele neuronale, capabile să le exprime — cum ar fi ovocitele sau liniile celulare (Barnard *et al.*). Dacă această abordare dă rezultate, ea poate fi întrebuițată pentru a elucida natura sitului de recunoaștere a transmițătorului și a siturilor de selectivitate ionică de la nivelul canalului, precum și a altor componente cruciale pentru permeabilitatea membrară. Disponibilitatea subunităților individuale clonate va face totodată posibilă folosirea de sisteme reconstituite pentru a examina mecanismele prin care se assemblează subunitățile și funcțiile pe care le îndeplinesc ele.

Receptorul nicotinic (nAChR) de la nivelul plăcii neuromusculare la vertebrate este cel mai bine studiat AChR. Însă ACh interacționează și cu alți receptori, care controlează alte canale ionice. Receptorii de ACh predominanți la nivelul sistemului nervos central al vertebratelor prezintă o sensibilitate mai mare la muscarină și atropină decât la nicotină și *d*-tubocurarină și, ca atare, sunt numiți receptori muscarinici. Există mai mulți receptori muscarinici diferiți (Birdsall *et al.*). Unul, spre exemplu, își exercită acțiunea excitatoare nu prin deschiderea unui canal cationic pentru Na^+ și K^+ , ci prin închiderea unui canal pentru K^+ . Care sunt structurile acestor receptori muscarinici? Sunt asemănători cu receptorul nicotinic? Existența de gene clonate ale receptorului nicotinic ar putea da acum posibilitatea de a cerceta bibliotecile genomice ale animalelor pentru a se vedea dacă există subunități omologe ale receptorului muscarinic.

Pe lângă receptorii nicotinici și muscarinici ai vertebratelor, la nevertebrate ca *Aplysia* sunt prezenți cel puțin alți trei receptori de ACh și fiecare dintre aceștia controlează alte canale ionice (Na^+ și K^+ , Cl^- și K^+). Va fi fascinant să vedem dacă există o logică structurală sau ontogenetică a acestei mari familii de canale AChR — cel nicotinic, cel muscarinic și cei câțiva receptori ai nevertebratelor. Analiza comparativă a secvenței lor și informațiile structurale suplimentare ar putea oferi indicii importante în ce privește una dintre problemele centrale ale funcționării canalelor, și anume selectivitatea ionică: cum selectează unele canale de ACh numai K^+ , în timp ce altele selectează Na^+ și K^+ , iar altele numai Cl^- .

Încă știm prea puține despre structura canalelor de Na⁺, K⁺ și Ca²⁺

Până aici am trecut în revistă ce cunoaștem despre structura canalului AChR și am indicat unele dintre golurile ce persistă în cunoștințele noastre și care trebuie umplute ca să putem înțelege în detaliu acest canal. În ce privește structura canalului de Na⁺, a diferitelor canale de K⁺ și a canalului de Ca²⁺, din păcate, se știe și mai puține, deși probabil că în scurt timp vor apărea unele informații cu privire la canalul de Na⁺. Totuși, studiile asupra acestor canale ilustrează cât de mult au contribuit experimentele de voltaj și cele „patch-clamp” la înțelegerea proprietăților cinetice, a activității porții și a modulării canalului. De exemplu, știm că, spre deosebire de canalul AChR, canalul de Na⁺ are o selectivitate ionică foarte discriminativă. Este de 10 ori mai selectiv pentru Na⁺ decât pentru K⁺. Canalul de Ca²⁺ este de alte 10 ori mai selectiv, fiind de 100 ori mai selectiv pentru Ca²⁺ decât pentru Na⁺ sau K⁺. Pe lângă selectivitatea canalului de Na⁺, știm că el are trei stări funcționale: închis, deschis și inactivat. Analiza „patch-clamp” efectuată de Aldrich și Stevens a arătat că starea inactivă este accesibilă atât din starea de repaus, cât și din cea activă, dar canalele deschise intră în starea inactivă de circa 100 ori mai repede decât o fac canalele închise sau în repaus.

Până nu demult credeam că singura poartă a canalelor ce contribuie la potențialul de acțiune este cea de voltaj (cum este cazul canalului de Na⁺), în timp ce la canalele care determină acțiuni sinaptice există doar poartă de transmitător (cum este cazul canalului de ACh). Acum știm că există mai multe excepții de la această regulă veche. Analizele pe canal unic și alte analize biofizice au arătat că unele canale care contribuie la potențialul de acțiune sunt modulate și ele de transmitători. Deosebit de interesantă este descoperirea că două dintre aceste canale cu dublu scop sunt modulate de transmitătorul aferent printr-o fosforilare proteică dependentă de AMP-ul ciclic — canalul de Na⁺ de la nivelul inimii, influențat de agoniști adrenergici (Reuter *et al.*, Tsien *et al.*), și canalul de K⁺ de la nivelul neuronilor senzoriali ai *Aplysia*, modulați de serotonină (Camardo *et al.*). Deși aceste studii oferă dovezi directe privind fosforilarea proteică dependentă de AMP-ul ciclic din modularea canalelor ionice la nivelul membranelor excitabile, rămâne totuși o problemă esențială: care este substratul fosforilat? Kinaza fosforilează însăși proteina canalului sau modifică o proteină reglatoare strâns asociată cu canalul?

Deși analiza câte unui singur canal a contribuit în mare măsură la înțelegerea cineticii canalelor de Na⁺, Ca²⁺ și K⁺, despre detaliile moleculare știm încă puține lucruri. Se face totuși un început promițător în cazul canalului de Na⁺. Acest lucru este posibil datorită descoperirii de liganzi cu înaltă afinitate și specificitate (TTX, saxitoxină și batracotoxină), precum și de anticorpi pentru acest canal. Canalele de Na⁺ izolate din sinaptozomi de mamifere, din mușchi de mamifere și din organul electric și creierul de țipar conțin o polipeptidă mare, de 250–300 kDa, care este glicozilată (Agnew *et al.*, Catterall *et al.*, Fritz *et al.*). La nivelul creierului de mamifere, această peptidă se numește subunitatea α ; ea este izolată împreună cu două subunități mai mici, β_1 (39 kDa) și β_2 (37 kDa). β_2 este legată de subunitatea α prin legături disulfide. Canalul de Na⁺ din sarcolemul mușchiului de mamifer are trei componente mai mici (39 kDa, 38 kDa și respectiv 47 kDa), pe lângă peptida de dimensiuni mari.

În ce măsură sunt înrudite canalele de Na⁺ din aceste surse diferite? Existența unei peptide de mari dimensiuni la nivelul fiecăruia dintre ele indică faptul că toate aceste canale de Na⁺ au în comun o subunitate principală? Pentru a răspunde la această întrebare va fi necesar să identificăm porțiuni ale secvenței de aminoacizi din peptida de mari dimensiuni. Așa cum datele lui Raftery privitoare la secvența parțială de aminoacizi a AChR au deschis calea clonării acestei molecule, acum sunt foarte necesare unele date de secvenționare pentru a duce analiza canalului de Na⁺ la nivelul următor.

Canalele de K⁺ și Ca²⁺ ridică probleme și mai mari pentru analiza moleculară deoarece, spre deosebire de canalul de Na⁺, până nu demult nu au existat liganzi sau anticorpi comparabili pentru ele. Dihidroxipiridinele, însă, sunt o nouă clasă de medicamente despre care se consideră că interacționează în mod specific cu canalele de Ca²⁺ (Gengo *et al.*, Gould *et al.*) și ar putea ajuta astfel la izolarea lor. Însă atenția cercetătorilor este concentrată în acest moment asupra unuia dintre canalele de K⁺, canalul rapid de K⁺, care este modificat la *Drosophila* mutantă numită *shaker* (L.Y. Jan *et al.*, Salkoff). Mutanții *shaker* prezintă în anumite circumstanțe mișcări spontane, nefuncționale, datorate potențialelor de acțiune prelungite de la nivelul celulelor nervoase și musculare. Aceste potențiale de acțiune anormale sunt rezultatul mutației unei singure gene, care privează mutantul *shaker* de canalele rapide de K⁺. Dacă aceste mutații ar exista numai la șoareci, problema ar fi trebuit să aștepte o vreme, dar la *Drosophila*, anumite tehnici fac acum posibilă izolarea genelor mutante. O tehnică deosebit de eficientă este marcarea transpozoniilor, în cadrul căreia se produce mutația și marcarea genei de interes prin inserarea de elemente genetice mutabile sau transpozabile (transpozoni). Un element genetic transpozabil deosebit de util

la *Drosophila* este elementul P, deoarece devine deosebit de mobil atunci când masculii unui soi care deține elementul P se împerechează cu femelele dintr-un soi care nu îl conține. Acest tip de împerechere duce la disgenезă hibridă, proces care crește foarte mult numărul mutațiilor la urmași. Întrucât elementul P este inserat în situri noi în genomul urmașilor, aceste mutații permit trierea muștelor disgenice, în vederea selectării defectului *shaker*, pe cale fenotipică (L.Y. Jan *et al.*). Mutații *shaker* izolați pe această cale conțin într-adevăr elemente P aproape de situsul mutației *shaker* (L.Y. Jan *et al.*). Acum ar trebui să fie posibilă izolarea elementului P și a secvențelor de nucleotide înconjurătoare și, prin aceasta, izolarea unor segmente de genă pentru canalul rapid de K^+ .

Izolarea oricărui canal de K^+ ar putea duce la izolarea altor canale de K^+ dacă între ele ar exista o omologie a secvențelor. O abordare comparativă ar prezenta un interes deosebit în această privință, deoarece la nivelul membranelor celulelor nervoase au fost identificate cel puțin cinci canale de K^+ . Va fi fascinant să vedem în ce măsură sunt înrudite diferitele canale de K^+ distincte cinetic. Au subunități comune? Poate că, asemenea canalelor AChR, și canalele de K^+ sunt alcătuite din mai multe subunități și se va constata că toate canalele de K^+ le au în comun pe toate, mai puțin una, subunitatea unică conferind fiecărei clase de canal de K^+ parametrii ei particulari de voltaj și timp. Caracterizarea tuturor canalelor de K^+ poate, de asemenea, să sugereze relații funcționale între ele, iar mutageneza situs-specifică poate contribui la precizarea naturii și relevanței fiziologice a diferențelor dintre ele.

Una dintre cele mai provocatoare misiuni pentru următorii cinci ani în ce privește fiziologia canalelor este categoric aceea de a înțelege mai bine receptorul nicotinic și de a trece de la el la celelalte canale. Anumite reguli moleculare generale cu privire la selectivitatea canalului, proprietățile sale cinetice și activitatea pe bază de voltaj sau transmițător a porților ar trebui să fie subiacente structurii și funcționării canalelor membranare, iar o comparație amănunțită între familia canalelor AChR și diferitele canale de K^+ ar putea foarte bine să ne ducă la ele. Deja sunt desprinse descrieri ale unora dintre aceste reguli pe baza analizei canalelor singulare. Combinarea mutagenezei *in situ* cu analiza canalelor singulare, pe de o parte, și cu analiza structurală modernă (radiografică, cu neutroni și cu difracția electronilor, prin microscopie electronică și prin rezonanță magnetică nucleară), pe de altă parte, ar trebui să se dovedească deosebit de instructivă.

Transmiterea sinaptică: acum pare că neuronii folosesc două clase principale de transmițători sinaptici

Neuronii au la dispoziție două mijloace de comunicare intercelulară: cel electric și cel chimic. Pentru fiecare există o anumită specializare a membranei. Transmiterea electrică presupune o proteină membranară bine caracterizată, numită conaxon, care formează canale la nivelul unor formațiuni specializate, numite joncțiuni permeabile (de comunicare), ce conectează citoplasma celulei presinaptice cu cea a celulei postsinaptice. Prin joncțiunile permeabile, curentul electric generat de potențialul de acțiune la nivelul unei celule trece direct la celula conectată.

Transmiterea chimică este mai specializată; pe lângă zone distincte de alăturare a două celule învecinate, ea presupune la nivelul neuronului presinaptic un mecanism molecular de stocare și eliberare a transmițătorului, iar la nivelul celulei postsinaptice, molecule receptoare. Un potențial de acțiune ce invadează terminația presinaptică a unui neuron activează canale de Ca^{2+} dependente de voltaj. Influxul de Ca^{2+} rezultat permite veziculelor sinaptice, care conțin, fiecare, câteva mii de molecule de transmițător, să se lege de locuri de descărcare specializate, numite zone active. Odată eliberat, transmițătorul se propagă în fanta sinaptică, unde se leagă de un receptor și determină deschiderea (sau închiderea) unor canale cu poartă chimică, inițiind fluxul de curent la nivelul celulei postsinaptice. În funcție de canalele pentru care transmițătorul joacă rol de poartă, fluxul de curent va determina excitație sau inhibiție.

Dacă în prezent se știe câte ceva despre receptorii câtorva transmițători și despre canalele ionice controlate de ei (vezi, de exemplu, Barker *et al.*, Sakmann *et al.*), abia acum începem să înțelegem mecanismul molecular presinaptic ce controlează legarea veziculelor și eliberarea transmițătorului (Goldin *et al.*, Kelly *et al.*). Un progres conceptual semnificativ a fost făcut în urma înțelegerii faptului că eliberarea la nivelul veziculelor este strâns legată de mobilizarea acestora, procesul prin care veziculele ajung în locul de descărcare. La rândul ei, mobilizarea veziculelor este corelată cu transportul la nivelul axonului, iar transportul veziculelor, mediat de aparatul Golgi de la nivelul corpului celular, este corelat cu sortarea membranară. Datele lui Kelly privind sortarea membranară indică existența a două căi pentru externalizarea produselor aparatului Golgi: o cale constitutivă și o cale reglată. Numai calea reglată este folosită de materialul stocat în veziculele sinaptice. Veziculele sinaptice se deplasează din

220 aparatul Golgi în axon interacționând cu elemente de transport specifice. O veziculă dată trebuie să selecteze, de exemplu, dacă va fi transportată în regiunile terminale ale axonului, pentru eliberare, sau la dendrite, pentru inserarea în membrana dendritică. Pentru ca diferitele vezicule să se deplaseze spre regiuni diferite ale celulei trebuie să fie îndeplinite două condiții: 1) trebuie să existe mai multe sisteme de transport și 2) veziculele secretoare trebuie să aibă o moleculă de recunoaștere pentru a selecta sistemul corespunzător. După ce sunt deplasate, prin transportul la nivelul axonului, la terminația nervoasă, veziculele sinaptice pot fi depozitate în zonele active, pentru descărcare. Influxul de Ca^{2+} promovează fuzionarea veziculei cu membrana, probabil cu ajutorul calmodulinei sau al unei proteine similare de legare a Ca^{2+} .

Transmițătorii cu moleculă mică

Un exemplu elegant de analiză a logicii moleculare subiacente a unui sistem ce duce la descoperiri mult mai ample provine din studierea genelor ce codifică enzimele de sinteză pentru transmițătorii cu moleculă mică (Joh *et al.*, Mallet *et al.*, O'Malley *et al.*). Catecolaminele sunt sintetizate pe o cale compusă din patru enzime bine caracterizate și înrudite. În prima etapă a căii, aminoacidul tirozină este convertit în l-dopa de către enzima tirozinhidroxilază (TH). În a doua etapă, l-dopa este transformată în dopamină prin decarboxilare, de către l-aminoacid decarboxilaza aromatică. În a treia etapă, enzima dopamin β -hidroxilază (DBH) transformă dopamina în norepinephrină. În sfârșit, ultima enzimă a căii, feniletanolamina N-metiltransferază (FNMT), catalizează sinteza de epinephrină din norepinephrină. Reglarea acestor enzime are două caracteristici interesante. În primul rând, nu în toate celulele nervoase care eliberează catecolamine sunt exprimate toate cele patru enzime, deși în neuronii din zona medulară a suprarenalelor și în cei care eliberează epinephrină sunt exprimate. Însă neuronii care sintetizează norepinephrină nu exprimă enzima FNMT, iar neuronii care eliberează dopamină nu exprimă nici FNMT, nici DBH. Expri-marea fenotipică a enzimelor sintetizatoare de catecolamine la nivelul neuronilor (și la nivelul celulelor cromafine) poate fi reglată în mod independent, în așa fel încât un tip de celulă poate să exprime una dintre cele patru enzime, iar pe celelalte nu. În al doilea rând, în măsura în care un neuron exprimă una sau mai multe dintre genele acestei căi, exprimarea este reglată în mod coordonat. Condițiile care modifică sinteza unei enzime pot duce și la modificarea sintezei altora. Spre exemplu, activitatea neuronală de la nivelul neuronilor

noradrenergici ai *locus coeruleus* determină creșterea sintezei de norepinephrină, iar acest lucru se reflectă într-o creștere reglată în mod coordonat a exprimării TH, DBH și FNMT (Joh *et al.*, Mallet *et al.*, O'Malley *et al.*).

221

Transmițătorii peptidici

În studierea transmiterii sinaptice chimice, accentul a fost pus în principal pe transmițătorii cu moleculă mică: norepinephrina, serotonina, ACh și diferiți aminoacizi sau substanțe strâns înrudite (Barker *et al.*, Cull-Candy, Sakmann *et al.*). Însă numărul de posibile substanțe cu rol de semnalizare este de fapt mult mai mare, după cum a arătat recent descoperirea că anumite peptide, a căror lungime variază între 2 și 100 de aminoacizi, servesc și ca transmițători chimici la nivelul sistemului nervos. O peptidă dată poate să funcționeze în trei moduri care se suprapun parțial: 1) ca neurotransmițător, acționând pe distanțe foarte scurte (300–500 Å) asupra celulelor nervoase învecinate; 2) ca hormon local, prin difuziunea pe distanțe ceva mai mari (1–2 mm), și 3) ca neuro-hormon, fiind eliberate în circulația sangvină pentru a acționa asupra unor ținte îndepărtate. Aceste funcții ale peptidelor (și ale anumitor amine transmițătoare biogene) indică faptul că distincția convențională între hormon și transmițător nu se mai susține în niciun sens riguros. Așadar, peste tiparul de mare precizie anatomică al conexiunilor neuronale se suprapune un tipar tot atât de precis, dar mai distanțat spațial, de interacțiuni chimice determinate de transmițătorii peptidici și de receptorii acestora de la nivelul celulelor-țintă.

Distincția între transmițătorii cu moleculă mică și peptide pare fundamentală și, foarte probabil, va fi importantă în înțelegerea funcționării creierului. La fel ca în cazul transmițătorilor cu moleculă mică, peptidele sunt eliberate de la nivelul terminațiilor neuronale într-o manieră dependentă de Ca^{2+} , iar după ce sunt eliberate, acționează asupra anumitor receptori de la nivelul celulei postsinaptice. Deși acțiunile acestor două clase se suprapun în mod evident, modurile de acțiune ale peptidelor și ale transmițătorilor cu moleculă mică tind să se deosebească. Peptidele sunt extrem de active și sunt eficiente în concentrații foarte scăzute, de până la 10^{-10} M. Pe de altă parte, transmițătorii convenționali cu moleculă mică trebuie să fie prezenți în concentrații de până la 10^5 mai mari ca să fie eficienți. În plus, transmițătorii cu moleculă mică sunt îndepărtați sau degradați cu repeziciune și eficiență. Spre exemplu, enzima AChE hidrolizează ACh și există mecanisme de recaptare specifice, de înaltă afinitate, care îndepărtează transmițătorii din fanta sinaptică. Se pare că aceste

mecanisme nu sunt disponibile pentru transmițătorii peptidici: încă nu au fost descoperite mecanisme de recaptare și nu există enzime degradatoare cu acțiune rapidă (deși unele peptidaze sunt specifice [vezi, de exemplu, Mason *et al.*]). Ca urmare, peptidele tind să aibă un efect mult mai durabil asupra neuronilor decât au transmițătorii cu moleculă mică, aceștia acționând deseori cu repeziciune (Y.N. Jan *et al.*). Chiar mai esențial este faptul că transmițătorii cu moleculă mică sunt sintetizați de regulă la nivelul terminației presinaptice de către o serie de enzime de biosinteză (cum ar fi acetilcolintransferaza pentru ACh) și, ca urmare, devin disponibili pentru eliberare imediat. Prin contrast, precursorii transmițătorilor peptidici sunt sintetizați în ribozomii din corpul celular, iar peptidele trebuie să fie transportate la nivelul terminației neuronale. În sfârșit, peptidele coexistă deseori cu alți transmițători cu moleculă mică (Dodd *et al.*; vezi și Hökfelt *et al.*, 1980).

Deosebit de interesantă este descoperirea că, în mod caracteristic, peptidele sunt sintetizate dintr-o proteină precursoră mare (o poliproteină) care conține deseori secvența necesară pentru alte peptide neuroactive (Buck *et al.*, Herbert *et al.*, Mahon și Scheller, Roberts *et al.*). Descoperirea că poliproteinele sunt precursori ai peptidelor a fost făcută de Herbert, Roberts și colegii lor, care au arătat că hormonul ACTH derivă dintr-un precursor mult mai mare, proopiomelanocortina, care mai conține α -, β - și γ -MSH, β -lipotropină și enkefaline. În funcție de caracterul procesării sale proteolitice, aceeași poliproteină poate da seturi diferite de peptide în celule diferite. Spre exemplu, proopiomelanocortina este exprimată și în lobul intermediar al hipofizei, și în cel anterior; în lobul anterior este transformată în ACTH, dar în lobul intermediar, toată cantitatea de ACTH este transformată mai departe în α -MSH. Proopiomelanocortina este produsă, de asemenea, în nucleul arcuat al hipotalamusului, unde este transformată într-o combinație de ACTH și α -MSH. Pe lângă diferențele de procesare a acelorași precursori, celulele din lobul anterior și din cel intermediar al hipofizei exprimă aceeași genă a proopiomelanocortinei, dar reacționează diferit la același stimul (hormonul glucocorticoid), pur și simplu deoarece celulele din lobul intermediar le lipsesc receptorii pentru glucocorticoid (Roberts *et al.*). Așadar, devine importantă localizarea unei peptide date la nivelul celulei sale de origine. În acest scop pot fi folosiți anticorpi ai peptidei sau sonde etichetate ale secvenței sale de nucleotide, în studii imunocitochimice sau de hibridare *in situ* (Buck *et al.*, Mahon și Scheller, Roberts *et al.*).

Studierea precursorilor poliproteinelor a relevat o unitate subiacentă a organizării transmițătorilor peptidici (sau a candidaților prezumtivi la rolul

de neurotransmițători). De la descoperirea metenkefalinelor și leukenkefalinelor de către Hughes, Kosterlitz și colegii lor în anul 1975, au mai fost descoperite alte 18 peptide care au o activitate analgezică similară cu a opioidelor când sunt injectate în creier. Toate peptidele opioide sunt extensii ale C-terminalului metenkefalinei sau al leukenkefalinei. În plus, toate cele 18 peptide derivă din doar trei precursori: proopiomelanocortina, proenkefalina și prodinorfina (Herbert *et al.*, Rossier). Acești trei precursori prezintă regularități remarcabile. Au o lungime aproape identică, iar peptidele active biologic sunt limitate aproape exclusiv la jumătatea cu C-terminalul precursorului. Domeniul activ al fiecărui precursor este încadrat de o parte și de alta de reziduuri de aminoacizi elementari, creându-se astfel situsuri de clivaj potențiale pentru enzimele de tip tripsină.

Aceste asemănări au două implicații. În primul rând, existența reziduurilor elementare încadratoare a dus la descoperirea mai multor peptide complet noi, neanticipate anterior, la nivelul proteinelor (Buck *et al.*, Evans *et al.*, Herbert *et al.*, Mahon și Scheller, Sutcliffe *et al.*). Această descoperire sugerează la rândul ei o strategie rațională de căutare a noi peptide: moleculele precursoră ale fiecărei peptide cunoscute pot fi clonate și apoi explorate în căutarea de noi secvențe de peptide posibile, conturate prin încadrarea siturilor de clivaj elementare. (Pentru altă strategie, vezi Sutcliffe *et al.*, în acest volum.) Într-o frumoasă aplicație a acestei maniere generale de abordare, s-a descoperit o nouă peptidă la mamifere codificată pe aceeași genă ce conține secvența de codificare a calcitoninei. A fost folosită apoi imunocitochimia pentru a se arăta că această peptidă este prezentă în neuronii căii de transmitere a senzației gustative (Evans *et al.*).

A doua implicație a asemănărilor dintre transmițătorii peptidici este posibilitatea ca fiecare familie să fi evoluat dintr-o singură genă ancestrală. Spre exemplu, întrucât peptidele opioide au o activitate opioidă comună și secvențe repetate, similare structural, comune, pare probabil ca aceste peptide să se fi format printr-o serie de duplicări. Herbert *et al.* au avansat ipoteza că unitatea repetitivă alcătuită din 48 de baze a genei enkefalinei ar putea reprezenta unitatea structurală elementară pentru toate trei genele celor trei precursori de opioide. Duplicarea și rearanjările acestei unități structurale elementare ar putea să fi dus la diferitele gene de opioide care există în prezent.

Descoperirea că peptidele sunt create din poliproteine ridică și o altă întrebare: de ce sunt folosite poliproteinele ca precursori? În principiu, poliproteinele oferă posibilitatea diversității, deoarece pot fi procesate sau exprimate în mod diferit în celule diferite. Totodată, oferă un mecanism de exprimare

și eliberare coordonată și, în cazul familiilor de gene, un mecanism de eliberare a unor diferite combinații de peptide. Eliberarea coordonată a unor diferite peptide, în diferite combinații, acționând pe tot cuprinsul sistemului nervos, poate fi importantă în orchestrarea aspectelor diferite ale unui comportament. Activitatea lui Earl Mayeri și a colegilor săi (1979; Rothman *et al.*, 1983) asupra peptidelor componente ale precursorului hormonului depunerii de ouă (HDO) la *Aplysia* a indicat că aceste peptide pot să determine într-adevăr acțiuni neuronale diferite. Unele peptide obținute din precursor excită anumite celule, în timp ce alte peptide inhibă alte celule. Posibilitatea ca diferite peptide dintr-o poliproteină să fie implicate în medierea secvențelor de comportament complexe este incitantă. Prin intermediul peptidelor din care sunt alcătuite, poliproteinele ar putea asigura activarea în manieră coerentă a diferitelor circuite neuronale răspunzătoare de diferitele fațete ale unui comportament stereotip. Această idee, concordantă cu constatările făcute la *Aplysia* (Buck *et al.*, Mahon și Scheller), este susținută și la mamifere, ale căror reacții complexe la stres presupun nu doar acțiunea ACTH, ci și a endorfinei α , a MSH- γ și a factorului eliberator de corticotropină. Ca atare, va fi important să aflăm exact cum (asupra căror neuroni și asupra căror ținte periferice) acționează aceste peptide pentru a determina reacția la stres.

Așadar, devine evident că pentru a înțelege peptidele va trebui să ne ocupăm nu doar de gene, ci și de comportament. Corelarea peptidelor cu comportamentul va cere, la rândul ei, să analizăm, dincolo de peptidele singulare, familia de peptide produsă de un precursor. Va fi profitabil, de asemenea, să examinăm peptidele care au fost deja corelate cu anumite comportamente, cum ar fi colecistochinina corelată cu sațietatea și angiotensina corelată cu setea. Poate că precursorii acestor peptide conțin și alte peptide, a căror funcție ne poate ajuta să înțelegem mai bine aceste comportamente instinctive (de homeostază).

Deși peptidele oferă o nouă dimensiune înțelegerii acțiunii neuronale, multe dintre peptidele identificate în prezent se află într-un stadiu incipient al analizei. Cazurile în care eliberarea unei peptide la nivelul unui neuron a fost demonstrată convingător sau în care acțiunea unei peptide a fost analizată la nivel celular sunt foarte puține. Ne aflăm încă în stadiul căutării funcțiilor peptidelor. Sistemele comportamentale simple la vertebrate și nevertebrate ar trebui să se dovedească extrem de utile în această privință (Buck *et al.*, Y.N. Jan *et al.*, Mahon și Scheller). În plus, dacă în prezent cunoaștem structura multor peptide, despre receptorii lor știm prea puține. Totuși, înțelegerea acestor receptori este crucială, deoarece, în cazul peptidelor, la fel ca la în cazul transmițătorilor cu moleculele mici, acțiunea finală este determinată de natura

moleculară a receptorului. Cum funcționează acești receptori? Folosesc ei mesageri secundari? Sunt codificați prin familii de gene? Multe peptide par să se fi diversificat dintr-o genă ancestrală. Dar receptorii lor? Au evoluat independent de peptide sau în coordonare cu ele?

Subliniez importanța peptidelor deoarece ele constituie o punte importantă între neurobiologia moleculară și neurobiologia procesării informațiilor și a comportamentului. În entuziasmul generat de progresele neurobiologiei moleculare, ar trebui să nu pierdem din vedere cauza fascinației unor molecule precum canalul de Na^+ și canalul AChR. Interesul pe care îl suscită ele rezidă nu doar în proprietățile lor de proteine membranare intrinseci, ci și în faptul că aceste proteine trebuie să fie înțelese ca să putem explica mecanismele creierului: cum ne mișcăm, ne comportăm și învățăm, atât noi, cât și animalele simple. Există o anumită îngrijorare că progresele spectaculoase de pe terenul biologiei moleculare, pe care le putem anticipa cu încredere, vor duce la o separare a aspectelor celulare ale neurobiologiei de aspectele referitoare la procesarea informațiilor. Dacă s-ar întâmpla acest lucru, el ar putea duce, de fapt, la o fragmentare a neuroștiințelor care ar fi regretabilă, deoarece frumusețea domeniului constă în mare măsură în unitatea și cuprinderea sa. După mine, studierea precursorilor peptidelor ilustrează încă o dată faptul că intuițiile științifice profunde sunt deseori sintetice, nu divizatoare. Foarte probabil, cunoașterea secvenței de nucleotide a genei ce codifică peptida va ilustra principii de comportament care ar fi greu de extras din studierea produselor genei sau din cea a comportamentului, luate izolat.

Dezvoltarea: filiația celulară, extinderea axonului, recunoașterea celulară și formarea sinapselor

Sistemul nervos al tuturor animalelor se dezvoltă ca o specializare a ectodermului de la suprafața corpului. La unele animale, neurogeneza se produce prin proliferare și diferențiere *in situ*. La alte animale, proliferarea și diferențierea survin în locuri diferite: neuronii proliferază mai întâi, iar apoi migrează spre locația lor finală. La nematode, celulele ectodermice de la nivelul peretelui corporal vor da naștere epiteliului neuronal. La nivelul acestui epiteliu neuronal, neuroblastele primitive pierd contactul cu suprafața interioară și cea exterioară a ectodermului, se rotunjesc și, de regulă, proliferază *in situ*, dând naștere la clone. Alți neuroni, comuni în sistemul nervos al vertebratelor, se dezvoltă în ectodermul colonar ciliat al tubului neural sau al

crestei neurale, apoi se retrag din ciclul mitotic și migrează pe distanțe variate, până la destinația finală a corpului lor celular. După ce au ajuns la destinație, neuronii încep să-și formeze axonii, care străbat apoi, în unele cazuri, distanțe considerabile și trasee complexe pentru a ajunge în regiunea cerebrală corespunzătoare. În sfârșit, în regiunea respectivă, conul de creștere al neuronului caută celula-țintă corespunzătoare, pe cât se pare printr-un proces chimic de încercare și eroare. Axonul aflat în extindere trece adesea pe lângă mii de neuroni candidați și, printr-un proces de selecție care presupune probabil o recunoaștere precisă, selectează numai ținta corectă (sau una dintr-o mică populație de ținte corecte). Recunoașterea inițiază la rândul ei o nouă serie de etape ce presupun concurența cu alte fibre aflate în extindere și duc, în cele din urmă, la diferențierea și stabilizarea sinapsei.

Lucrările prezentate la sesiunea de comunicări nu lasă loc îndoielii: ne aflăm în pragul unui epoci importante a studierii dezvoltării neurale.

În primul rând, odată cu sporirea, în ultimii 15 ani, a detaliilor experimentale cu privire la succesiunea de evenimente din timpul formării sinapsei, am devenit mai versați în ce privește întrebările implicate. Înainte să fie posibilă cultura celulară disociată, mulți oameni de știință credeau că revelațiile esențiale cu privire la dezvoltare pot fi obținute prin studierea unei etape considerate a fi de tipul „tot sau nimic”: formarea sinapsei. Acum înțelegem că formarea sinapsei nu constituie o etapă, ci o familie de etape care debutează probabil odată cu filiația celulară și se prelungește până la maturarea sinapsei funcționale. Pe baza a ceea ce știm deja, pare probabil ca fiecare etapă să aibă propriile proceduri subiacente, fiecare fiind controlată de anumite molecule ce acționează asupra unei celule într-un anumit moment și o pregătesc pentru etapa următoare (Nirenberg *et al.*; vezi și Rubin *et al.*, 1980).

În al doilea rând, ne aflăm pe punctul de a trece de la fenomenologia descriptivă la analiza moleculară. Câteva progrese prezentate la această întrunire sunt deosebit de promițătoare:

Filiația celulară poate fi studiată acum cu precizie remarcabilă

La nematodul *C. elegans* a fost posibilă urmărirea întregii filiații a tuturor celulelor nervoase ale animalului viu folosindu-se microscopia Nomarski prin contrast diferențial de interferență (Horvitz *et al.*; Sulston; J.G. White *et al.*, comunicare personală). Aceste studii au arătat că diferențierea majorității (dar

nu a tuturor) celulelor nervoase ale nematodului este în mare măsură autonomă și relativ independentă de interacțiunile intercelulare. Dacă un precursor dat este omorât, toate celulele derivate din precursorul respectiv vor lipsi de regulă la adult și toate celelalte celule nervoase vor fi prezente. Însă nicio regulă vizibilă nu corelează filiația celulară cu tipul final de celulă. Membrii individuali ai unei clase de neuroni (spre exemplu celule serotonergice sau dopaminergice) nu provin dintr-un strămoș comun, ci din filiații independente îndepărtate. Totuși, neuronii dintr-o clasă dată sunt generați ca descendenți omologi ai precursorilor separați, fiecare dintre aceștia parcurgând același tipar de diviziune și generând același set de tipuri celulare. În general, diferențierea neuronală nu necesită migrarea. Fiecare neuron se naște aproape de poziția finală a corpului său celular, iar variantele de interacțiune intercelulară sunt limitate. Una dintre funcțiile filiației celulare pare a fi amplasarea celulei corecte în locul corect și la momentul potrivit, astfel încât excrescențele ei aflate în extindere să selecteze numai țintele corespunzătoare din toate vecinătățile disponibile (J.G. White *et al.*, comunicare personală). Unele celule nervoase migrează însă și au o gamă mai largă de opțiuni.

O abordare promițătoare a moleculelor importante în determinarea programului de dezvoltare al celulelor specifice, inclusiv al celulelor cu rol comportamental cunoscut, este folosirea mutanților de-a lungul filiației celulare (Horvitz *et al.*). Experimentele pe *C. elegans* ar putea contribui totodată la clarificarea unor aspecte ale individualității neuronilor, de care mă voi ocupa mai târziu. *C. elegans* este în mod special adecvat pentru studierea acestei probleme, deoarece fiecare dintre cele 273 de celule ale sistemului său nervos este unică (Sulston; J.G. White *et al.*, comunicare personală). Va fi interesant de aflat în ce măsură se reflectă caracteristicile definitorii ale acestor celule în tipare distinctive de exprimare a genelor.

Găsirea traseului pare să presupună aderarea selectivă a conurilor de creștere la substraturi specifice

Pentru a stabili conexiuni cu ținte specifice, neuronii trimit conuri de creștere axonale ce se deplasează de la locul de origine, la nivelul unui corp celular, la locația țintei. Studiile asupra orientării conurilor de creștere la embrionul de lăcustă verde sugerează că aceste conuri folosesc un set precis de procese de găsimă a traseului pentru a-și detecta ținta (Bastiani *et al.*; Bentley *et al.*; Raper *et al.*). Când un membru embrionar începe să se diferențieze din peretele corpului,

el este inițial lipsit de neuroni. Primii axoni care apar la nivelul membrului (fibrele „pioniere”) sunt axonii neuronilor senzoriali ce se formează la nivelul epiteliului membrului. Când conurile de creștere ale acestor fibre „pioniere” ajung la sistemul nervos central, conurile de creștere ale primilor axoni motori încep să apară și să se deplaseze în sens opus. Astfel, aceste două seturi de axoni formează eșafodajul inițial al dezvoltării ulterioare a axonilor. Raper *et al.* au avansat ipoteza că traseele axonale instituite de axonii „pionieri” sunt marcate distinctiv pe suprafața celulei de care aparțin. Despre conurile de creștere ulterioare se consideră că au o capacitate determinată în mod diferențial de a alege ce traseu marcat să urmeze (Bastiani *et al.*, Raper *et al.*). Unele trasee marcate și unele fascicule de axoni pot să fie caracterizate de anticorpi monoclonali specifici (Hockfield *et al.*; Raper *et al.*).

Analizarea mecanismelor care reglează dezvoltarea fibrelor „pioniere” și care permit axonilor ce se dezvoltă ulterior să urmeze anumite trasee va necesita o varietate de abordări moleculare și mutaționale. Mutații de *Drosophila* au fost deja folosiți cu succes pentru a manipula morfologia axonilor și, prin aceasta, formarea sinapselor (Wyman și Thomas). Constatarea că între embrionul de *Drosophila* și cel de lăcustă verde există o puternică asemănare este așadar încurajatoare, deoarece sugerează că am putea folosi bogăția de strategii experimentale și de mutații disponibilă pentru *Drosophila* pentru a explora posibila existență și eventualele roluri funcționale ale anumitor molecule de la suprafața celulei în cadrul apariției fibrelor „pioniere” inițiale, dar și a axonilor care se dezvoltă ulterior (Raper *et al.*).

Moleculele de aderență ale celulei nervoase au fost descrise la nivel molecular

Direcția unui domeniu poate fi modificată spectaculos atunci când analiza trece de la descriere la examinarea acțiunii anumitor molecule. Un exemplu clar are loc în studierea aderenței celulare, importantă pentru diferite tipuri de contacte intercelulare. Contactul intercelular, la rândul lui, este considerat esențial pentru diferite etape ale dezvoltării, de la separarea inițială a precursorilor neuronali de cei ne-neuronali până la migrarea ulterioară a neuronilor și la stadiile ulterioare ale diferențierii, ce includ găsirea traseelor axonale și formarea sinapselor. În ciuda importanței contactului intercelular pe tot parcursul dezvoltării, până nu demult s-au știut foarte puține despre evenimentele moleculare subiacente lui. O idee larg răspândită a fost aceea că

neuronii (și celelalte celule) prezintă pe suprafața lor sau secretă în matricea extracelulară macromolecule importante pentru interacțiunile intercelulare. 229

Cum funcționează aceste semnale? Există o gamă de posibilități. La o extremă, Letourneau (1975) a arătat că pentru dezvoltarea prelungirilor neuronale ajunge să existe o suprafață eficientă de adeziune pentru conul de creștere. La cealaltă extremă, ar putea să existe mecanisme înalt specializate, ce presupun nu doar aderența, ci și recunoașterea. Spre exemplu, moleculele de pe suprafața unei celule ar putea fi recunoscute de receptori specifici de pe suprafața conurilor de creștere, aflate în dezvoltare, ale celorlalte celule. Ca alternativă, semnalul ar putea să fie secretat de o celulă și internalizat de celula aflată în dezvoltare, așa încât să acționeze din interiorul celei de-a doua celule pentru a influența direcția dezvoltării prelungirii neuronale.

În ultimul deceniu, Edelman și colegii săi, mai ales Rutishauser, au folosit celule nervoase de pui de găină și de șoarece, aflate în dezvoltare, pentru a izola și caracteriza primele molecule de aderență ale celulei nervoase (N-CAM) identificate în mod clar. N-CAM sunt glicoproteine cu masă moleculară mare (180–250 kDa) ce conțin cantități mari dintr-un zahăr încărcat electric, acid sialic. Se crede că diferitele regiuni ale creierului conțin diferite forme de N-CAM, diferențiate prin reziduuri diferite de acid sialic. În plus, în timpul dezvoltării, N-CAM cu conținut ridicat de acid sialic (N-CAM embrionară) este transformată într-o formă cu mult mai puțin acid sialic (N-CAM adultă). Această conversie se produce în momente diferite la nivelul diferitelor părți ale sistemului nervos aflat în dezvoltare. Pe baza acestor descoperiri, Edelman a sugerat că diferitele N-CAM distincte structural ar putea să joace un rol atât la începutul dezvoltării, cât și spre sfârșitul ei. La începutul dezvoltării, N-CAM ar putea fi importantă pentru segregarea tipurilor de celule. Odată ce celulele sunt consacrate unei anumite filiații neuronale, N-CAM ar putea să intervină atât în aderență, cât și în recunoașterea necesară pentru ca tipurile celulare corespunzătoare să interacționeze la nivelul diferitelor regiuni cerebrale.

Încă nu există dovezi directe ale participării N-CAM la recunoașterea specifică, dar importanța sa în aderență este confirmată de două experimente. În primul rând, N-CAM este prezentă în creasta neurală în timpul formării inițiale a neuronilor senzoriali, însă dispare trecător în timpul migrării, pe când fibronectina de la nivelul traseului suferă concomitent o creștere. După ce neuronii senzoriali își ating ținta la nivelul ganglionului dorsal, N-CAM reapare. În al doilea rând, transformarea celulelor nervoase de către virusul sarcomului Rous modifică atât aderarea intercelulară, cât și exprimarea N-CAM.

Acum va trebui să facem diferența între aderență (care poate fi o proprietate relativ generală de adezivitate pe care ar putea-o prezenta celulele strâns înrudite) și recunoașterea celulară (care ar putea să necesite un grad de specificitate mai mare). Ca urmare, trebuie să cunoaștem gradul de specificitate dobândit de N-CAM prin glicozilare. Modificările numărului de reziduuri de acid sialic par să ducă la aderență modificată, însă nu s-a demonstrat că aceste modificări ale adezivității schimbă natura evenimentelor de recunoaștere. Ar putea fi posibil ca N-CAM să servească la stabilizarea contactului intercelular după ce a fost realizată recunoașterea, prin intermediul altui set de molecule. Ca alternativă, N-CAM ar putea fi importantă și pentru recunoaștere.

Câte tipuri de molecule este probabil să fie folosite pentru funcția de aderență celulară și pentru cea de recunoaștere? Descoperirea a diferiți alți factori implicați în aderență și recunoașterea intercelulară (Goridis *et al.*; Lander *et al.*; Matthew și Patterson; Schachner *et al.*; Stallcup *et al.*) constituie un indiciu puternic cum că sunt implicate cel puțin câteva tipuri de molecule și probabil că există mai multe. Totuși, dacă descoperirea că moleculele de aderență pot să existe într-un mare număr de forme (din cauza modificărilor posttraducere cum este glicozilarea) se dovedește a fi generală, potențialul informațional al câtorva molecule ale recunoașterii va spori foarte mult, iar sarcina de a analiza procesele dezvoltării se va simplifica.

Matricea extracelulară conține proteoglican, important pentru dezvoltarea prelungirilor neuronale

Moleculele cu rol în aderență și recunoașterea celulară se găsesc nu doar la nivelul neuronilor, ci și în alte celule ale matricei extracelulare de care se atașează neuronii aflați în dezvoltare pe măsură ce migrează și se diferențiază. Dacă pe vremuri se credea că matricea extracelulară nu face decât să umple spațiul dintre celule, acum este clar că matricea servește drept substrat pentru prelungirile aflate în extindere, secretând molecule ce furnizează semnale importante pentru dezvoltare. Spre exemplu, când se fac culturi de celule granulare cerebeloase sau celule de creastă neurală, capacitatea lor de a adera la fibronectină (o proteină secretată de fibroblaste) și de a migra pe substratul acesteia se corelează bine cu tiparul lor migrator la animalul respectiv. Au fost descoperiți mai mulți factori matriceali care stimulează creșterea prelungirilor la anumite clase de neuroni. Unul dintre acești factori, un proteoglican de heparan sulfat, este secretat de celulele endoteliale corneene cultivate și

promovează creșterea rapidă a prelungirilor neuronale ale neuronilor simpatici sau senzoriali atunci când aceștia sunt atașați de un substrat. Molecula are o acțiune foarte specifică: stimulează numai neuronii ce trimit axoni spre periferie; celulele nervoase ai căror axoni sunt limitați la SNC nu reacționează la ea (Lander *et al.*). Acum s-a creat un anticorp monoclonal care blochează acest tip de creștere a prelungirilor neuronale; acest anticorp se leagă și el de un proteoglican de heparan sulfat (Matthew și Patterson). Apariția reactivității imunitare este corelată cu creșterea axonului.

Un alt exemplu al contribuțiilor matricei extracelulare la dezvoltarea prelungirilor neuronale poate fi găsit la nivelul lamelelor bazale prezente între elementul presinaptic și cel postsinaptic din placa neuromotorie. Lamelele bazale conțin mai multe polipeptide (dintre care cea mai puternică este de 80 kDa) ce dirijează reformarea specializării presinaptice și poziția finală a axonilor aflați în extindere în timpul regenerării. Polipeptidele dirijează totodată plierea și agregarea receptorilor AChR la nivelul membranei plasmatică a fibrelor musculare regenerate (Nitkin *et al.*; Sanes și Chiu). Va fi important să corelăm aceste constatări cu creșterea inițială a prelungirilor neuronilor motorii la începutul dezvoltării.

Clonarea factorului de creștere neuronală se poate dovedi importantă din punct de vedere clinic

Deși au fost descrise deja mai multe semnale reglatoare specifice neuronilor, primul care a fost identificat rămâne și cel mai bine înțeles. Factorul de creștere neuronală (N6F) a fost descoperit în anul 1951 de către Rita Levi-Montalcini și Viktor Hamburger. El este esențial pentru supraviețuirea neuronilor simpatici și a anumitor neuroni senzoriali și stimulează creșterea prelungirilor lor. Anticorpul anti-N6F produc o imunsimpatectomie — o distrugere selectivă a neuronilor simpatici. Într-un sens, descoperirea N6F și prima izolare a substanțelor chimice transmițătoare au marcat începutul explorării moleculare a sistemului nervos — precedând cu un deceniu analiza AChR. În cei 30 de ani ce au urmat, cercetările asupra N6F au oferit un model al nivelului de înțelegere la care trebuie să ajungem în privința acțiunii altor factori ce guvernează dezvoltarea și funcționarea sistemului nervos.

Tehnicile de recombinare și analizele imunologice de mare sensibilitate au concentrat din nou atenția asupra N6F (Darling *et al.*; Thoenen *et al.*; Ullrich *et al.*). Locul fiziologic de origine al N6F, multă vreme incert, s-a dovedit a fi

232 constituit de țesuturi inervate de neuroni simpatici. Densitatea inervării este corelată cu nivelul de N6F. N6F endogen este transportat retrograd și acumulat în ganglionii simpatici. Sondele de ADN-c alcătuite din secvențe de nucleotide ce codifică N6F ar trebui să fie utile pentru explorarea rolului N6F la nivelul SNC și, dacă este cazul, a rolurilor pe care le joacă în distonia ereditară și în alte boli neurologice la om.

Generarea complexității macromoleculare a creierului

Neurobiologii, la fel ca alți teroreticieni, se împart deseori pe temeuri ideologice în două grupuri: reducționiști și holiști. Reducționiștii (în neurobiologie susținători ai conexionismului celular) tind să creadă că creierul este studiat cel mai bine la nivel celular, deoarece 1) celula este unitatea semnalizatoare fundamentală a sistemului nervos și 2) celulele creierului nu sunt identice (cum sunt celulele parenchimale ale ficatului): de multe ori, o celulă nervoasă se deosebește remarcabil de următoarea. Potrivit holiștilor, creierul ar trebui studiat numai ca întreg, deoarece întregul înseamnă mult mai mult decât suma părților sale. Prin analiza creierului ca întreg apar principii care nu pot fi deduse prin analiza celulelor sale componente.

În ultimele două decenii, o mare parte din descoperirile interesante din neurobiologie și toate cele pe care le-am trecut în revistă până aici s-au făcut într-un cadru conceptual al conexionismului celular. Dar, în mod surprinzător, biochimii care intră pentru prima oară în acest domeniu recurg adesea la o abordare mai globală, nu filosofică — fiindcă biochimii sunt reducționiști și, evident, vor să înțeleagă cum funcționează moleculele și celulele —, ci pentru eficacitate, deoareceologii au nevoie, ca să lucreze eficient, de cantități mari de material incipient, care poate fi obținut cel mai ușor prin analiza rafinată a unor creiere întregi sau a unor regiuni întregi ale creierului. Totuși, în majoritatea cazurilor, când încep să înțeleagă că creierul nu este același lucru cu ficatul, ci un organ remarcabil de eterogen, alcătuit din numeroase tipuri și subtipuri de celule, majoritatea biochimistilor trec de regulă fie la îmbunătățirea purității sistemului lor, fie la găsirea altuia mai bun.

Această sesiune de comunicări a arătat că în unele circumstanțe (rare, cred eu) se pot obține informații valoroase din studii asupra creierului ca țesut integral. Aceste studii au arătat mai întâi că la nivelul creierului se exprimă mai multe gene decât în oricare alt țesut al corpului (Hahn *et al.*; Sutcliffe *et al.*). La nivelul

rinichilor sau al ficatului se exprimă între 10 000 și 20 000 de secvențe distincte de ARN mesager; la nivelul creierului se crede că se exprimă de cel puțin patru ori mai multe.

Pe lângă exprimarea unui număr mai mare de gene, există unele dovezi că celulele cerebrale utilizează la scară largă o clasă neobișnuită de ARN mesager, întâlnit doar rareori în alte celule. Dacă în alte țesuturi ARN-ul mesager care este tradus în proteine este aproape invariabil poliadenilat (poli(A)⁺), Hahn și colegii săi și Chikaraishi *et al.* au constatat că creierul conține o cantitate mare de ARN mesager căruia îi lipsește această prelungire poli(A) (ARN-m poli(A)⁻). Interesantă este și descoperirea că mesajele poli(A)⁻ nu sunt abundente la naștere, ci devin evidente numai în timpul dezvoltării postnatale, ceea ce sugerează că au un rol special în stadiile ulterioare ale dezvoltării. Așadar, în ciuda caracterului său preliminar, descoperirea de ARN-m poli(A)⁻ abundent la nivelul creierului și posibilitatea ca el să codifice alte proteine decât cele codificate de mesajele poli(A)⁺ sunt interesante și ar putea fi importante. Dar pentru a demonstra în manieră convingătoare importanța funcțională a acestei forme neobișnuite de ARN-m, va fi esențial să se demonstreze că ARN-m poli(A)⁻ codifică alte proteine decât o face ARN-ul mesager poli(A)⁺.

Mă grăbesc să adaug un avertisment vădit: nu tot ce este specific creierului trebuie să fie cu necesitate important. Se estimează că genomul mamiferelor conține circa 100 000 de gene. Dintre acestea, poate 30% ar putea fi specifice pentru creier. Ne-ar plăcea să credem că toate se vor dovedi a fi la fel de interesante, însă mă îndoiesc. Unele gene specifice creierului se vor dovedi cu siguranță mai importante decât altele. În plus, poate că nu vom reuși niciodată să înțelegem creierul în întregime, cu toate detaliile sale. Ca urmare, va fi de dorit să ne concentrăm asupra anumitor probleme-cheie și să le explorăm amănunțit. Un corolar al acestui argument este faptul că, deși creierul este organul mentației, nu orice ARN-m specific creierului trebuie cu necesitate să codifice (sau chiar este probabil să codifice) o proteină implicată într-o funcție psihică *superioară*. Pe de altă parte, numeroase funcții psihice pe care le considerăm fascinante utilizează probabil aceleași proteine pe care le folosesc și alte celule ale corpului, în scopuri diferite.

Posibilitatea ca la nivelul creierului să fie răspândit un tip neobișnuit de procesare a ARN-ului mesager ridică întrebarea dacă alte procese specializate sunt exploatate de către creier la scară mai largă decât în alte organe. Există, spre exemplu, o rearanjare genomică la nivelul creierului? La nivelul sistemului imunitar, mai multe domenii de gene funcționale sunt recombinate pentru a genera un set divers de gene ale anticorpilor. Rearanjarea ADN-ului la nivelul

neuronilor — dacă s-ar dovedi a fi nealeatorie și combinatorie — ar putea fi și ea importantă pentru lărgirea potențialului informațional al genomului creierului.

La nivelul creierului se exprimă mai multe gene decât la nivelul altor organe, însă, la fel ca alte organe, creierul își poate atinge complexitatea macromoleculară și pe căi posttranscripționale. Dispunem în prezent de dovezi convingătoare pentru existența a cel puțin trei clase de mecanisme suplimentare: 1) procesarea alternativă a ARN-ului mesager; 2) procesarea alternativă a precursorilor proteinelor și 3) modificările covalente ale proteinelor mature (fosforilare, metilare, glicozilare etc.).

Evans și colegii lui au constatat că o singură genă a calcitoninei este capabilă să genereze două forme de ARN-m și două produse ale genei prin procesarea diferențială a ARN-ului mesager. În celulele glandei tiroide, gena calcitoninei transcrie un ARN-m în care este selectat un situs poli(A) care face parte din exonul calcitoninei. În celulele cerebrale este recunoscut un alt situs al poliadenilării, iar acest situs este adiacent exonului unei peptide (polipeptida CGR), astfel că la nivelul creierului este transcrisă numai gena acestei peptide, nu și gena calcitoninei.

Am discutat deja procesarea alternativă a precursorilor ca modalitate de producere a unor familii diferite de peptide opioide în diferite celule (Herbert *et al.*). Aceeași peptidă poate, de asemenea, să existe în formă nativă și în formă modificată covalent. O modificare frecvent întâlnită este fosforilarea. Cel puțin 10% din toate proteinele specifice creierului pot fi fosforilate pe reziduuri de serină sau treonină. Unele dintre acestea (cum ar fi proteina 1 sau sinapsina I) sunt comune celulelor nervoase ale tuturor vertebratelor (DeGennaro *et al.*). Această proteină este alcătuită din două peptide, de 86 kDa și respectiv 80 kDa, și este asociată cu veziculele sinaptice (DeGennaro *et al.*). Ar putea să fie o proteină implicată în mobilizarea sau recuperarea veziculelor și este deosebit de interesantă, deoarece starea ei de fosforilare este modulată de mai mulți transmițători chimici și de activitatea impulsurilor nervoase. Alte fosfoproteine sunt comune unor clase mai largi de celule (de exemplu celulele care primesc aport dopaminergic), iar unele sunt specifice unui singur tip celular, cum sunt celulele Purkinje ale cerebelului (Lewis *et al.*). În contrast cu omniprezența fosforilării, metilarea și adenilarea sunt folosite mult mai rar.

Diversitatea neuronală și recunoașterea neuronală

Complexitatea sistemului nervos rezultă din numeroase etape de dezvoltare care cuprind determinarea, diferențierea, formarea de conexiuni, moartea celulară, eliminarea unor sinapse și acordarea fină a celor rămase. Aceste etape reflectă filiația, istoricul de dezvoltare timpuriu, interacțiunile concurente ulterioare și alte modificări epigenetice. Heterogenia rezultantă a proprietăților celulelor cerebrale este numită deseori „diversitate neuronală”. Deși corectă din punct de vedere descriptiv, această expresie este nefericită în anumite privințe, pentru că n-are cum să nu ne aducă în minte acel caz de diversitate biologică mult mai bine înțeles, diversitatea anticorpilor. Expresia *diversitatea anticorpilor* se referă la faptul că limfocitele B produc milioane de anticorpi diferiți care se leagă de determinanți antigenici diferiți. Diversitatea anticorpilor presupune o modificare la nivelul unui singur produs, imunoglobulina. Mecanismul genetic care generează diversitatea anticorpilor operează asupra unei familii comune de proteine, cu o funcție comună. Prin contrast, neuronii nu sunt diverși într-o singură privință, ci prezintă o familie de diversități. Voi ilustra această idee indicând diferitele clase de funcții aparent independente care contribuie la diferențele dintre neuroni.

În primul rând, neuronii se deosebesc în ce privește capacitățile lor de semnalizare. Unii neuroni generează potențiale de acțiune, alții, nu. Neuronii care generează potențiale de acțiune pot să fie „tăcuți” sau pot să fie activi în mod spontan, chiar în absența aferenței (cum sunt celulele cardiace reglatoare de ritm). Celulele active în mod spontan pot să descarce impulsuri fie cu regularitate, fie în rafale. Toate aceste diferențe (și altele, mai subtile) pot fi puse pe seama familiei de canale ionice specifice prezente în membrana unui neuron dat, iar neuronii se deosebesc, după cum am văzut, în ce privește canalele ionice.

În al doilea rând, neuronii se deosebesc în privința transmițătorilor chimici pe care îi sintetizează. Unii neuroni sintetizează un transmițător cu moleculă mică dintr-o familie numeroasă de transmițători de acest fel; alți neuroni sintetizează unul sau deseori mai mulți transmițători peptidici, iar alții sintetizează combinații ale acestor transmițători. Exprimarea oricărui transmițător dat, fie că este cu moleculă mică sau peptidic, obligă celula la un întreg tipar al diferențierii. Acest tipar include nu doar enzimele biosintetice necesare transmițătorului, ci și sisteme membranare caracteristice, alcătuite din vezicule și mecanisme de captare, atât la nivelul veziculelor, cât și la cel al membranei externe.

În al treilea rând, neuronii se deosebesc între ei prin conexiunile pe care le stabilesc cu celulele-țintă.

În al patrulea rând, neuronii se deosebesc în privința conexiunilor pe care le primesc și, prin aceasta, în privința receptorilor pe care îi au pentru transmitători cu moleculă mică, peptide și hormoni. Celulele nu numai că reacționează diferit la transmitători diferiți, ci pot și să reacționeze diferit la același transmitător. Spre exemplu, unii receptori ai unei molecule transmițătoare date sunt legați de adenilat ciclază, iar alții, nu (Schramm *et al.*).

În al cincilea rând, neuronii se deosebesc în ce privește structura, dimensiunile corpului celular (care poate să varieze între 5 μm și 100 μm la vertebrate și între 5 μm și 1 000 μm la nevertebrate), prezența sau absența axonilor și numărul și forma dendritelor (Lasek *et al.*; Matus *et al.*). Forma neuronului este o manifestare externă a structurii moleculare a citoscheletului său (Baitinger *et al.*; Ginzburg *et al.*; Lasek *et al.*; Matus *et al.*; Weber *et al.*), iar acesta diferă și el de la o celulă la alta.

În sfârșit, se crede că neuronii au molecule de recunoaștere distinctive, care diferențiază între ei neuronii din diferitele regiuni cerebrale în timpul dezvoltării și, de asemenea, diferențiază poziția fiecărei celule sau a fiecărui grup de celule la nivelul fiecărei regiuni. Se crede că moleculele de recunoaștere de la suprafață sunt importante pentru că permit celulelor să se conecteze cu țintele corespunzătoare.

Tocmai în contextul ultimei distincții este folosit cel mai des în prezent conceptul de diversitate neuronală. Această folosire derivă din faptul că unii neurobiologi ai dezvoltării au fost izbiți de asemănarea între problema recunoașterii cu care se confruntă anticorpii și cea cu care se confruntă celulele nervoase în timpul dezvoltării. O serie de studii, mergând de la cele ale lui Cajal, la începutul secolului, până la activitatea recentă a lui Sperry, au indicat faptul că neuronii sunt conectați între ei într-o manieră precisă. Această precizie le-a sugerat lui Sperry și altor biologi ai dezvoltării (dar în niciun caz tuturor) o posibilă individualitate moleculară a fiecărui neuron sau cel puțin a unor grupuri mici de celule postsinaptice care permite recunoașterea de către neuronii presinaptici corespunzători aflați în creștere.

Chiar dacă presupunem că acest tip de diversitate a moleculelor de recunoaștere există într-adevăr (și deocamdată nu există dovezi concrete care să sprijine această ipoteză), majoritatea sondelor ce explorează diferențele între neuroni nu pot diferenția diversitatea bazată pe recunoaștere celulară de diversitatea datorată oricăruia dintre ceilalți factori, genetici și epigenetici, ce influențează generarea și modificarea proteinelor specifice care fac ca neuronii

să se deosebească între ei. Așadar, în explorarea diferențelor între neuroni va fi important de specificat, pentru moment, dimensiunea diversității căreia îi aparțin respectivele diferențe. Mai ales diversitatea recunoașterii ar trebui să fie diferențiată în prezent de alte forme de diversitate și ar trebui să fie căutată în principal la nivelul creierului aflat în dezvoltare. Este posibil ca alte forme de diversitate să fie secundare recunoașterii. Poate că celulele nervoase formează, după naștere, molecule de suprafață specifice în scopul recunoașterii și poate că alte diferențe derivă din această marcare timpurie. Însă toate aceste posibilități trebuie să fie demonstrate.

Cum definim un tip celular la nivelul creierului?

Amploarea diversității neuronilor ridică una dintre cele mai profunde întrebări din neurobiologie: ce anume constituie un tip celular la nivelul sistemului nervos central? Spre deosebire de mușchi sau de ficat, creierul vertebratelor nu numai că este alcătuit dintr-un număr foarte mare de celule nervoase, ci, mai mult, chiar și cea mai fugitivă examinare a unor preparate histologice cu pigment Golgi sugerează că creierul conține numeroase tipuri diferite de celule. Estimarea actuală spune că există circa 1 000–10 000 de tipuri celulare, însă ar putea să existe mult mai multe. Spre exemplu, celulele nervoase din același set diferențiat nu se conectează cu aceleași ținte. Milioanele de celule Purkinje ale cerebelului se conectează nu cu unul, ci cu mai mulți nuclei cerebeloși profunzi diferiți. Ar trebui să considerăm că aceste subpopulații reprezintă tipuri de celule diferite? Există vreo trăsătură celulară care să se coreleze cu conexiunile eferente? Celulele sunt diferențiate și prin aferența lor? Prin poziția lor la nivelul cerebelului? Este vreuna din aceste trăsături corelată cu alte proprietăți celulare?

În această privință este nevoie să explorăm la nivel molecular o familie de întrebări: Cum diferențiem la nivel molecular un anumit tip celular de altul? La ce nivel al reglării (nivelul transcrierii sau cel posttranscriere) se instituie această diferență? Cât de direct este legat tipul celular de filiația celulară la vertebrate? Cât de direct este legat tipul celular de anumite molecule de recunoaștere? Câte tipuri celulare conține *de fapt* sistemul nervos al vertebratelor?

Această din urmă întrebare este ilustrată elegant printr-un exemplu legat de retina vertebratelor. Studiile anatomice folosind pigment Golgi (până nu demult principala metodă de diferențiere a tipului celular) au încurajat multă vreme convingerea că la nivelul retinei există doar un singur tip de celulă

amacrină (deși Cajal a arătat de timpuriu că celulele amacrine pot fi deosebite unele de altele prin diferențe subtile ale tiparului ramificațiilor dendritice). Adăugând criterii imunocitochimice și alte criterii pe lângă cele folosite de Cajal, în prezent putem recunoaște circa 25 clase distincte de celule amacrine (Brecha *et al.*, 1983). În mod similar, există mai multe tipuri de celule receptoare, bipolare și orizontale și circa 20 clase de celule ganglionare. Cu totul, știm acum că retina, considerată cândva a fi o structură simplă, alcătuită din doar cinci tipuri celulare, are circa 75 de tipuri celulare. Diferențele se bazează în fiecare caz pe cel puțin două criterii independente!

Analizând diferențe subtile, însă fundamentale între celule, am putea ajunge la amprenta unei celule — o definiție multifactorială a ceea ce constituie un tip celular. O strategie deosebit de bună ar fi să căutăm gene și produse ale genelor care reglează diferențierea tipurilor de celule neuronale. Acest lucru ar putea fi făcut cel mai bine, poate, prin examinarea *celulelor aparent similare în alte privințe*, cum ar fi celulele Purkinje sau celulele granulare ale cerebelului, având în minte două întrebări: 1) Pot fi recunoscute la nivel molecular diferențe relevante? 2) Ce consecințe funcționale au aceste diferențe? Anticorpii monoclonali, care au fost întrebuințați în principal pentru a explora deosebiri între celule foarte diferite, ar putea fi folosiți acum pentru a detecta diferențe între celule ce par în rest similare. În plus, trierea de tip plus/minus a unei biblioteci de ADN-c obținute din anumite regiuni ale creierului (cum ar fi cerebelul) pe criteriul unui ADN-c marcat, obținut din ARN-m derivat din subgrupuri de celule Purkinje, ar putea duce la descoperirea diferențelor de exprimare a genelor la nivelul celulelor Purkinje. Cu ajutorul acestei abordări am putea să relevăm, de asemenea, proteine reglatoare ce determină diferențe între tipurile de celule.

Prin analogie cu alte celule ale corpului, ar părea foarte probabil ca diferitele tipuri celulare să exprime seturi diferite de gene și ca o mare varietate de tipuri celulare să fie specificată de câteva gene ce codifică proteine reglatoare care sunt exprimate, la rândul lor, în diferite combinații. Ca să dau un singur exemplu spectaculos, se crede că unele modificări la nivelul genelor reglatoare dau naștere la mutanți homeotici de *Drosophila*, la care se produc transformări integrale ale părților corpului — formarea unei structuri alternative complete și complexe — după mutația unei singure gene. Astfel, mutația unei singure gene transformă o parte a corpului care formează o antenă într-una care formează un picior, determinând celulele precursorale ale antenei să producă proteine pentru picior. Se crede că fiecare dintre proteinele codificate de aceste gene mutante controlează un număr mare de alte gene. Au fost descrise o serie

de scheme simple prin care numeroase tipuri celulare diferite pot fi specificate prin combinații ale câtorva proteine reglatoare (vezi Gierer, 1974). Locusul *notch* are proprietăți homeotice și se știe că modifică foarte mult dezvoltarea neuronală. Un posibil rezultat al clonării locusului *notch* (Kidd *et al.*, 1983) ar putea fi dezvoltările cu privire la o clasă de gene cu un rol deosebit de important în controlarea diferențierii neuronale.

După cum reiese clar din această discuție despre tipurile celulare, întrebările formulate cu privire la neuroni nu sunt unice pentru studiile moleculare asupra dezvoltării creierului, ci sunt puse în toate sectoarele biologiei dezvoltării. Tehnicile moleculare sunt deosebit de eficiente pentru analizarea structurii moleculelor individuale, însă ne aflăm abia la începutul elaborării de tehnici care examinează cum interacționează aceste molecule în timpul dezvoltării pentru a produce o celulă funcțională. Pentru a înțelege aprofundat mecanismele ce dau naștere diferitelor tipuri celulare ale creierului vertebratelor va trebui să putem defini și manipula subtil aceste sisteme moleculare.

Cu ajutorul anticorpilor monoclonali poate fi detectată o heterogenie moleculară

Întrucât neuronii se deosebesc între ei în diferite privințe, heterogenia moleculară ar trebui să poată fi demonstrată cu ușurință prin tehnologia hibridomului, care poate genera anticorpi specifici folosind un antigen complex. Într-adevăr, s-a dovedit că așa stau lucrurile. Screeningul sistemului nervos cu biblioteci de anticorpi monoclonali adaptați la sistemul nervos evidențiază o heterogenie remarcabilă a antigenilor (Barnstable *et al.*; Hockfield *et al.*; McKay *et al.*; Zipser *et al.*; S. Benzer, comunicare personală). Unii antigeni sunt specifici pentru neuroni, alții, pentru celulele gliale, unii, pentru axoni, alții, pentru corpul celular; unii sunt unici pentru un anumit tip celular, alții sunt comuni mai multor tipuri celulare; tipurile celulare ar putea să se dovedească înrudite. Acești anticorpi au constituit, așadar, markeri excelenți pentru anumite tipuri celulare (vezi, de exemplu, Raff *et al.*) și ar trebui să facă posibilă izolarea și identificarea precisă a multor proteine specifice neuronilor. Această etapă este foarte necesară. Cunoștințele noastre despre neuroni la nivel molecular sunt limitate drastic de cunoașterea a foarte puține dintre proteinele lor importante. Descoperirea unui număr mare de determinanți antigenici noi și posibilitatea pe care o oferă de a descoperi noi proteine sunt doar primul pas și probabil cel mai ușor. Va fi mai dificilă corelarea acestor proteine cu

funcțiile aferente lor. O strategie de atingere a acestui obiectiv constă în a lua în considerare un număr mare de criterii. Trebuie să cunoaștem proprietățile biochimice ale acestor antigeni și distribuția lor în celulă. Noile tehnici moleculare permit colectarea acestor informații cu mai mare ușurință, însă trebuie să dispunem totodată de sisteme de analiză prin care să putem explora în mod direct dacă o anumită genă sau un anumit produs al unei gene modifică o proprietate neuronală care ne interesează.

Interesul față de funcțiile biochimice ale antigenilor corelate cu diferențierea neuronală nu trebuie să ne orbească față de alte descoperiri, posibil interesante, datorate disponibilității tot mai mari a anticorpilor monoclonali. Spre exemplu, anticorpii monoclonali obținuți pentru măduva spinării de pisică identifică subseturi de neuroni organizați în coloane la nivelul cortexului vizual al primatelor (Hockfield *et al.*). Markerii de acest fel ne-ar putea permite să analizăm dezvoltarea timpurie a coloanelor corticale, care nu a putut fi abordată prin tehnicile actuale, deoarece ele impun ca legăturile între ochi și cortex să existe deja. În mod similar, existența mai multor anticorpi care diferențiază tipuri neuronale diferite la nivelul ochiului de *Drosophila* (S. Benzer, comunicare personală) ne-ar putea permite să cercetăm dezvoltarea retinei.

Percepția, comportamentul și învățarea

Un obiectiv suprem al neuroștiințelor constă în a oferi un set de explicații satisfăcătoare teoretic, în termeni moleculari, ale mentației normale, ale percepției, coordonării motorii, afectivității, gândirii și memoriei. În plus, neuroștiințele ar vrea, în ultimă instanță, să explice perturbările funcționale determinate de bolile neurologice și psihiatrice.

Până aici am arătat cum au contribuit lucrările prezentate la această sesiune de comunicări și progresele recente ale neurobiologiei moleculare la înțelegerea semnalizării la nivelul celulelor nervoase și a tiparelor de dezvoltare și interconectare a lor. Tiparele de interconectare instituite de procesele genetice și de dezvoltare determină, la rândul lor, capacitatea de coordonare motorie și de percepție. Așadar, informațiile moleculare pe care începem să le obținem cu privire la modul de interconectare a neuronilor vor oferi detaliile esențiale pentru explicarea comportamentului.

Să luăm cazul cel mai simplu, al unui reflex elementar — un stimul senzorial determină o reacție motorie. Trebuie să înțelegem circuitul informației, de la convertirea stimulului senzorial până la inițierea mișcării. După cum am arătat,

începem să înțelegem destul de bine mecanismele moleculare ale transmiterii sinaptice în sistemul central și ale transmiterii neuromotorii. Prin contrast, până nu demult nu am dispus de o înțelegere comparabilă a convertirii stimulului senzorial. S-au făcut însă progrese substanțiale în ce privește înțelegerea convertirii stimulilor vizuali și chimici.

Progresele în elucidarea bazei moleculare a convertirii informației vizuale (Dunn *et al.*; Stryer) au venit din două surse: din studiile asupra bacteriorodopsinei și asupra rodopsinei din retina vertebratelor. Bacteriorodopsina este conținută de membrana purpurie, o porțiune specializată a membranei genului *Halobacterium*. Este o proteină compusă din 248 aminoacizi și care conține un grup protetic ce absoarbe lumina (cromofor), identic cu cel existent în celulele fotoreceptoare cu bastonaș din ochiul vertebratelor. Secvența de aminoacizi completă a bacteriorodopsinei este cunoscută acum prin secvenționarea proteică și a genelor (Dunn *et al.*). Reconstituirea tridimensională a proteinei prin microscopia electronică și prin analiza difracției electronilor cu unghi mic sugerează că proteina traversează membrana de șapte ori, formând de fiecare dată un helix α . Lungimea exactă a fiecărui helix nu este cunoscută, dar se crede că este de circa 30 aminoacizi (Dunn *et al.*). Un singur foton excită cromoforul, determinându-l să-și schimbe conformația; făcând acest lucru, cromoforul transferă doi ioni de H^+ afară din celulă. Întrebarea-cheie abordată în prezent este: ce cale urmează ionul prin membrană la trecerea din interiorul celulei la exterior? Pentru a aborda această întrebare, Khorana și colegii săi folosesc mutageneza situs-specifică (înlocuirea secvenței naturale de nucleotide cu oligonucleotide sintetizate special) pentru a provoca înlocuirea anumitor aminoacizi.

În celulele fotoreceptoare cu bastonașe ale vertebratelor, rodopsina nu se află pe membrana externă, ci în membrana discului, o organită intracelulară. Totuși, fotoizomerizarea cromoforului retinian 11-*cis* al rodopsinei în forma *trans* dă naștere unei modificări a potențialului (o hiperpolarizare) la nivelul membranei externe (plasmatică) a neuronului fotoreceptor, modificare esențială pentru semnalizare. Cum se realizează acest lucru? Probabil că un mesager chimic — un transmitător sau un ion — transportă informația de la membrana discului la membrana externă. Dovezile indică ferm participarea a doi mesageri: Ca^{2+} și guanozin 5-monofosfataza ciclică (cGMP). În condiții de întuneric, cGMP depolarizează membrana prin menținerea canalelor de Na^+ deschise. Lumina activează o fosfodiesterază, care hidrolizează cGMP. Se crede că acest lucru are un rol în închiderea canalelor de Na^+ și în hiperpolarizarea celulei (deși sunt necesare mai multe date cantitative în această privință). O singură

moleculă de rodopsină fotoexcitată activează câteva sute de molecule de fosfodiesterază. Fotoactivarea fosfodiesterazei este mediată de transducină, o proteină membranară periferică a cărei activare necesită înlocuirea guanozin difosfatului (GDP) cu guanozin trifosfat (GTP) (Stryer). Prin dependența de GTP și sensibilitatea la inhibare de către toxina holerei, transducina seamănă cu proteina G din sistemul adenilat ciclazei. Această asemănare sugerează că sistemul transducinei și sistemul adenilat ciclazei din alte țesuturi aparțin aceleiași familii de proteine ce semnalizează cuplajul și că activarea fosfodiesterazei cGMP de către lumină se aseamănă cu activarea adenilat ciclazei de către hormoni sau transmițători.

În prezent ajungem totodată la o înțelegere remarcabil de bună a chemo-transducției prin studiile pe bacterii (Adler; Koshland *et al.*). Bacteriile (*E. coli*, *Salmonella*) au chemoreceptori diferiți pentru zaharuri ce provoacă atracție, respectiv rezistență. Câțiva dintre acești receptori sunt proteine cu chemotaxie metil-acceptantă al căror grad de modificare covalentă este proporțional cu intensitatea stimulului. Ele generează un semnal excitator — a cărui natură încă nu este cunoscută — care determină frecvența modificărilor de direcție a rotației flagelilor care propulsează bacteria. Ca reacție la un impact pozitiv al substanței atractante, modificarea frecvență de direcție este suprimată, iar flagelii se rotesc în sens invers acelor de ceas pe perioade îndelungate, făcând bacteria să se deplaseze pe o traiectorie dreaptă. Pentru o reacție de fugă în fața unei substanțe ce provoacă chemorezistență, flagelii se rotesc în sensul acelor de ceas, făcând bacteria să basculeze. Reacția bacteriei se poate adapta în timp, chiar dacă substanța atractantă sau respingătoare este prezentă în continuare. Această adaptare rezultă dintr-o schimbare în procesul metilării proteinelor cu chemotaxie metil-acceptantă.

Așadar, la fel ca în sistemul adenilat ciclazei și al transducinei, chemorecepția la bacterii implică mai mult decât receptarea și recunoașterea ligandului de către receptor. În fiecare caz, receptorii fac parte dintr-un complex de molecule ce inițiază o cascadă de evenimente, atât în serie, cât și în paralel. În cazul receptorului de aspartat (Koshland *et al.*), cele trei funcții-cheie — recunoașterea, transducția semnalului și adaptarea — pot fi separate între ele prin tehnicile mutagenzei *in situ*.

Studiile recente au indicat că în sistemele nervoase multicelulare ale nevertebratelor și vertebratelor există, suprapus peste rețeaua de celule nervoase și conexiuni ce controlează un comportament, un set de procese reglatoare care pot să modifice proprietățile de excitabilitate ale celulelor

nervoase și tăria conexiunilor lor. Aceste procese reglatoare sunt activate de experiență, cum este învățarea, și duc la modificarea comportamentului.

Învățarea se referă la modificarea comportamentului prin achiziția de informații noi despre lume; *memoria* se referă la reținerea informațiilor. Un proces de învățare dat poate să ducă atât la memorie de lungă durată, cât și la memorie de scurtă durată. Începem să vedem la nevertebrate cum circuitele neuronale simple dau naștere unor forme elementare de comportament și cum pot fi modificate aceste comportamente (Aceves-Piña *et al.*; Kandel *et al.*; Schwartz *et al.*). Dezvăluirile au venit din studii genetice pe *Drosophila* și din studii de biologie celulară pe *Aplysia* și pe alte moluște din subclasa Opisthobranchia asupra formelor simple de învățare și asupra memoriei de scurtă durată la ambele organisme. În cele trei forme care au fost studiate — obișnuirea, sensibilizarea și condiționarea clasică —, învățarea a fost localizată la nivelul unor anumiți neuroni și s-a dovedit că ea presupune modificări ale proprietăților celulare și ale intensității sinaptice. În cazurile de memorie de scurtă durată analizate până acum, modificările de tărie sinaptică au dus la modificarea cantității de transmițător eliberat. Eliberarea modificată a transmițătorului este determinată, la rândul ei, de o modulare a canalelor ionice de la nivelul terminației presinaptice. Și la *Drosophila*, și la *Aplysia*, sensibilizarea și condiționarea clasică par să implice aspecte ale aceluiași mecanism molecular. S-a dovedit că memoria de scurtă durată este independentă de sinteza de noi proteine și presupune modificarea covalentă a proteinelor preexistente, prin intermediul fosforilării proteice dependente de AMP-ul ciclic (AMP-c) (Aceves-Piña *et al.*; Camardo *et al.*; Kandel *et al.*; Schwartz *et al.*). În condiționarea clasică, această cascadă este amplificată, în timp ce în sensibilizare nu este. Merită remarcat că modificarea covalentă a proteinelor preexistente determină și adaptare comportamentală (de această dată prin metilare) la bacterii (Adler; Koshland *et al.*).

Deși începem să înțelegem aspecte ale modificărilor moleculare aflate la baza memoriei de scurtă durată, despre memoria de lungă durată știm prea puține. Un indiciu important a fost furnizat de Craig Bailey și Mary Chen (1983), care au descoperit că memoria de lungă durată la *Aplysia* este asociată cu modificări structurale la nivelul sinapselor. Ca urmare, este posibil să fie necesară sinteza de noi proteine pentru producerea acestor schimbări (Schwartz *et al.*). Cu ajutorul tehnicilor de ADN recombinant ar trebui să putem explora întrebarea: învățarea determină modificări de lungă durată a comportamentului prin reglarea exprimării genelor?

Așa cum ilustrează această ultimă întrebare și numeroasele întrebări anterioare pe care le-am formulat, ne vom confrunta, pe terenul sistemului nervos, cu unele dintre cele mai dificile și profunde probleme din biologie. Primii emigranți din domeniul biologiei moleculare erau excesiv de optimiști în 1965 crezând că întreaga biologie, mai puțin cea a creierului, poate fi dedusă din principiile existente atunci. Au avut însă dreptate afirmând că sistemul nervos este una dintre ultimele frontiere ale biologiei și că revelațiile cu privire la mecanismele sale celulare și moleculare vor fi deosebit de pătrunzătoare și unificatoare. Aceasta, deoarece prin studierea biologiei moleculare a creierului facem încă un pas important într-o progresie filosofică la care biologia experimentală s-a angajat aproape inexorabil de la Darwin încoace. În vremea lui Darwin era greu de acceptat că ființa umană nu a fost creată într-un mod unic, ci a evoluat din animalele inferioare. Mai recent au existat dificultăți în acceptarea ideii, și mai tulburătoare din perspectivă narcisistă, că procesele psihice ale oamenilor au evoluat și ele din cele ale strămoșilor animalii și că menația nu este eterică, ci poate fi explicată prin prisma celulelor nervoase și a conexiunilor dintre ele. Următoarea provocare, adusă de prezenta sesiune de comunicări și de neurobiologia modernă, este posibilitatea — mii mult, probabilitatea — ca multe molecule importante pentru funcțiile nervoase superioare la om să se fi conservat în procesul evoluției și să fie reșăsite în creierul animalelor mult mai simple și, mai mult decât atât, ca unele dintre aceste molecule să nici nu fie unice pentru celulele cerebrale, ci să fie folosite de celule din întregul organism. Fuziunea biologiei moleculare și a neurobiologiei pe care au înfăptuit-o cele două întâlniri este, așadar, mai mult decât o fuziune a metodelor și conceptelor. În ultimă instanță, neurobiologia moleculară, uniunea disciplinelor, reprezintă convingerea emergentă că este posibilă o descriere coerentă și unitară biologic a menației.

Mulțumiri

Am beneficiat de pe urma comentariilor făcute de James H. Schwartz, Sally Muir, Arthur Karlin și Richard Axel pe marginea versiunilor anterioare ale acestei sinteze.

Bibliografie

- Anderson, C.R., Stevens, C.F.: Voltage clamp analysis of acetylcholine produced endplate current fluctuations at frog neuromuscular junction. *J Physiol* 235: 655–691, 1973
- Bailey, C.H., Chen, M.: Morphological basis of long-term habituation and sensitization in *Aplysia*. *Science* 220: 91–93, 1983
- Brecha, N., Eldred, W., Kuljis, R.O., et al.: Identification and localization of biologically active peptides in the vertebrate retina, în *Progress in Retinal Research*. Coord. Osborne N.N., Chader, G.J. New York, Plenum, 1983
- Fatt, P., Katz, B.: An analysis of the end-plate potential recorded with an intra-cellular electrode. *J Physiol* 115: 320–370, 1951
- Gierer, A.: Molecular models and combinatorial principles in cell differentiation and morphogenesis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 38: 951–961, 1974
- Hille, B.: Ionic basis of resting and action potentials, în *Handbook of Physiology; the Nervous System, Part 1, Vol. 1*. Coord. Kandel, E.R. Bethesda, MD, The American Physiological Society, 1977, p 261
- Hodgkin, A.L., Huxley, A.F.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol* 117: 500–544, 1952
- Hodgkin, A.L., Huxley, A.F., Katz, B.: Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J Physiol* 116: 424–448, 1952
- Hökfelt, T., Johansson, O., Ljungdahl, Å., et al.: Peptidergic neurones. *Nature* 284: 515–521, 1980
- Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W., et al.: Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 258: 577–580, 1975
- Katz, B., Miledi, R.: Membrane noise produced by acetylcholine. *Nature* 226: 962–963, 1970
- Kidd, S., Lockett, T.J., Young, M.W.: The notch locus of *Drosophila melanogaster*. *Cell* 34: 421–433, 1983
- Letourneau, P.C.: Cell-to-substratum adhesion and guidance of axonal elongation. *Dev Biol* 44: 92–101, 1975
- Mayeri, E., Brownell, P., Branton, W.D.: Multiple, prolonged actions of neuroendocrine bag cells on neurons in *Aplysia*, I. effects on bursting pacemaker neurons. *J Neurophysiol* 42: 1165–1184, 1979
- Nachmansohn, D.: *Chemical and Molecular Basis of Nerve Activity*. New York, Academic Press, 1959
- Neher, E., Sakmann, B.: Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature* 260: 799–802, 1976
- Rothman, B.S., Mayeri, E., Brown, R.O., et al.: Primary structure and neuronal effects of α -bag cell peptide, a second candidate neurotransmitter encoded by a single gene in bag cell neurons of *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci USA* 80: 5753–5757, 1983
- Rubin, L.L., Schuetze, S.M., Weill, C.L., et al.: Regulation of acetylcholinesterase appearance at neuromuscular junctions in vitro. *Nature* 283: 264–267, 1980

„Neuroștiințele”

Steven E. Hyman, M.D.

Activitatea lui Eric Kandel constituie o sursă de inspirație pentru psihiatrie, deoarece pune în legătură nivelul de analiză experiențial cu cel biologic (Kandel, 1998). Prin aceasta, demersurile lui sugerează o cale serioasă spre înțelegerea mecanismelor prin care ar putea să acționeze tratamentele psihiatrice și în special psihoterapiile. Existența unei astfel de legături pare necontroversată astăzi, dar la vremea când Kandel și-a început formarea psihiatrică, legăturile între psihic și creier puteau fi doar imaginate și uneori erau negate. Mai mult chiar, la jumătatea secolului XX, numeroase personalități de marcă din psihiatrie considerau că neuroștiințele sunt aproape irelevante în înțelegerea bolii sau a tratamentului. În parte ca urmare a acestui fapt, traiectoria tipică a carierei unei persoane interesate și de psihiatria academică serioasă, și de neuroștiințele fundamentale presupunea renunțarea ori la una, ori la cealaltă. După cum o dovedesc scrierile adunate în volumul de față, Kandel nu a abandonat niciodată psihiatria. Deși și-a dedicat cariera muncii de laborator, și nu celei din secția de spital sau din cabinetul de consultații, el a comunicat la intervale regulate cu instituția psihiatrică, pentru a le aminti practicienilor din această profesie de conexiunile importante ce pot fi stabilite (Kandel, 1998).

Deși cartezienii (care ar susține că psihicul și creierul sunt substanțe întru totul diferite, care necesită mecanisme de interacțiune speciale) declarați fățiș erau rari la sfârșitul secolului XX, mult prea mulți psihiatri se comportau zi de zi ca și cum Descartes ar fi avut dreptate cu dualismul său. Deși nu era în niciun caz o concepție universală, numeroși psihiatri de la jumătatea și chiar de la sfârșitul secolului XX împărțeau tulburările în cele „biologice” și cele care ar rezulta din experiențele de pe parcursul dezvoltării. Tratamentul tulburărilor „biologice” consta în medicație, iar psihoterapia constituia soluția pentru cele rezultate din experiența de viață. Într-o anumită măsură, această distincție se

păstrează cu sfințenie în *Manualul de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale*, ediție revizuită (Asociația Psihiatrilor Americani, 2003), în delimitarea categorică a tulburărilor de personalitate (considerate a avea origine experiențială) de alte tulburări psihiatrice de pe axele diagnostice. Deși o astfel de structură diagnostică nu ar mai fi acceptată în prezent, ea există ca o dovadă-fosilă a gândirii anilor 1970. Colegii care ar putea fi descriși drept „cripto-cartezieni” ar fi fost de acord, poate, că creierul este necesar fie pentru a administra psihoterapia, fie pentru a beneficia de pe urma ei, însă priveau creierul ca pe un substrat mai degrabă general, a cărui înțelegere amănunțită ar putea sluji, în cel mai bun caz, drept distragere de la problematica clinică imediată (exact cum descrie Kandel mediul de formare de la Centrul de Sănătate Mentală din Massachusetts în introducerea volumului de față).

Implicația pentru psihiatrie a activității lui Kandel și a altora care au studiat plasticitatea creierului este că experiențele de viață și, mai mult, toate tipurile de învățare, inclusiv psihoterapia, influențează gândirea, afectivitatea și comportamentul, modificând conexiunile sinaptice de la nivelul anumitor circuite cerebrale. În plus, după cum au arătat numeroși oameni de știință, aceste circuite sunt modelate de-a lungul întregii vieți de mulți factori aflați în interacțiuni complexe, între care genetica, bolile, accidentările, experiențele, contextul și șansa.

În mod vădit, avem de parcurs cale lungă până când să putem susține că înțelegem mecanismele celulare și circuitele neuronale exacte implicate în psihopatologie și în tratamentul ei, dar s-au făcut progrese substanțiale în înțelegerea mecanismelor fundamentale prin care sunt imprimare amintirile la nivelul circuitelor neuronale, după cum arată eseul următor. Acest tip de progres al neuroștiințelor fundamentale, combinat cu ascensiunea neuroștiinței cognitive și a imagisticii cerebrale, cu progresele geneticii (chiar dacă lente) și, mai presus de toate, cu pragmatismul receptiv la nou al generației mai tinere de psihiatri în privința modalităților de tratament, a condus la conturarea neîntreruptă, chiar dacă încă nu completă, a unei psihiatrii post-carteziene. Într-un anumit sens, psihiatria ca domeniu este pregătită acum pentru înfruntarea cu activitatea lui Kandel și a altor oameni de știință care au elucidat mecanismele prin care experiența aduce modificări la nivelul creierului, în condiții de sănătate și de boală.

Pe lângă subminarea concepțiilor dualiste cu privire la psihic și creier, centrală în activitatea experimentală a lui Kandel, mai există un alt mesaj net pentru psihiatrie în eseul ce urmează, „Neuroștiințele. Un secol de progres și misterele neelucidate”, în care autorii își asumă o sarcină foarte ambițioasă:

cea de a rezuma elementele esențiale ale neuroștiințelor, de la începuturi și până în prezent, cu unele predicții privind cele mai fecunde direcții viitoare ale lor. Începând cu prima pagină a eseului, autorii diferențiază două abordări ale neuroștiințelor: o abordare „de sus în jos” sau holistă a problemelor și una „de jos în sus” sau reducționistă. Eseul ilustrează convingător nu doar că ambele abordări sunt necesare, ci și că ele trebuie să interacționeze ca să facem progrese în înțelegerea cogniției, a afectivității, a controlului comportamentului și a mecanismelor subiacente ale bolii psihice. Această chestiune ar trebui să nu fie prea controversată. Trebuie adăugat însă că progresul are loc numai atunci când asupra problemei de rezolvat se aplică abordarea potrivită. Tipul de reducționism la care se referă eseul este o abordare științifică adecvată într-un anumit stadiu al rezolvării problemelor, nu este un obiectiv filosofic sau o concepție despre lume. Cu alte cuvinte, reducționismul experimental al lui Kandel nu reprezintă obiectivul de a explica toate comportamentele umane prin prisma componentelor tot mai elementare, cum ar fi celulele individuale, genele, moleculele, atomii sau quarkurile. Ideea este să descompunem problemele în componente ușor de abordat, cu obiectivul final de a înțelege cum se îmbină toate componentele — recunoscând întru totul faptul că identificarea și caracterizarea elementelor individuale nu explică fenomenele de la nivelul superior. (Aici trebuie să-i recunoaștem meritele lui Descartes, care a recomandat această abordare științifică.) După cum ilustrează eseul următor, mai ales când vine vorba despre sistemul vederii, nu se pot face progrese fără abordări reducționiste eficiente, dar în ultimă instanță explicațiile pur reducționiste nu vor răspunde la cele mai importante întrebări ale noastre.

Psihiatria a tratat prea des holismul și reducționismul ca și cum ar trebui să fie opuse, și nu ca abordări cu necesitate complementare, ce trebuie folosite cu înțelepciune așa cum o cere o problemă dată. Adoptarea unei perspective reducționiste în înțelegerea unei boli psihiatrice prin intermediul geneticii sau al neuropatologiei nu înseamnă negarea importanței persoanei întregi sau a contextului psihosocial în care funcționează ea, ci o cale eficientă către înțelegere. Cariera lui Kandel ilustrează succesul adus de o abordare disciplinată a științei. Dacă el ar fi adoptat o abordare prematur holistă a învățării și memoriei, foarte probabil, rezultatele ar fi fost superficiale și în ultimă instanță nesatisfăcătoare. Cunoscându-l pe Eric așa cum îl cunosc, sunt sigur că l-au interesat și îl interesează cel mai mult aspectele integrate cele mai înalte ale gândirii și afectivității și contribuția memoriei la amândouă. Totuși, el s-a disciplinat să pună cele mai pătrunzătoare întrebări abordabile. Kandel a avut curajul de a alege ca organism-model pentru prima etapă a carierei sale *Aplysia*

250 *californica*, un animal nici bine-cunoscut, nici atrăgător — și, probabil, nici măcar gustos (alți cercetători interesați de neurobiologia comportamentului au ales să lucreze pe homar). A ales *Aplysia* din cele mai bune motive reducionistas: organismul este suficient de complex ca să prezinte forme simple de învățare, dar sistemul lui nervos e suficient de simplu pentru a fi analizat în amănunt. Acest organism a furnizat o platformă de pe care să se obțină o înțelegere mecanicistă a memoriei, mai ales a unor forme mai simple ale ei, cum ar fi sensibilizarea. Prin ani lungi de investigație minuțioasă, Kandel și colegii lui au putut furniza informații care s-au dovedit relevante pentru organisme superioare și, mai mult, prin eforturile lor mai recente pe un model mamifer, șoarecele, au putut să aplice descoperirile făcute inițial la *Aplysia*.

Trebuie observat că până și în discipline care ar putea să pară, din punctul de vedere al unui psihiatru, pe deplin reducionistas, cum e biologia celulară, dialectica între reduccionism și holism se desfășoară astăzi până la capăt. Se dovedește că elementele constitutive proteice importante ale celulelor nu funcționează în condiții de izolare și nici funcția lor nu poate fi înțeleasă moleculă cu moleculă, nici chiar la nivelul unei celule individuale. A devenit clar că elementele moleculare ale celulelor funcționează în cadrul unor rețele complexe, aflate în interacțiune, care prezintă compensare, redundanță și adaptare. Nu putem înțelege creierul — sau celulele individuale — fără a cunoaște elementele constitutive și proprietățile lor, însă nu putem înțelege celulele, organele, creierul sau comportamentul doar pe baza cunoașterii componentelor lor.

Bibliografie

Asociația Psihiatrilor Americani, *Manualul de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale*, ediția a patra, București, Editura Asociației Psihiatrilor Liberi din România, 2003
Kandel, E.R.: A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 155: 457–469, 1998

Neuroștiințele

Un secol de progres și misterele neelucidate¹

Thomas D. Albright, Ph.D.

Thomas M. Jessell, Ph.D.

Eric R. Kandel, M.D.

Michael I. Posner, Ph.D.

Introducere

Obiectivul neuroștiințelor constă în a înțelege mecanismele biologice care explică activitatea psihică. Neuroștiințele urmăresc să înțeleagă cum circuitele neuronale formate în timpul dezvoltării le permit indivizilor să perceapă lumea din jurul lor, cum reactualizează din memorie acele percepții și, după reactualizare, cum acționează asupra amintirii percepțiilor respective. Neuroștiințele urmăresc, de asemenea, să înțeleagă substraturile biologice ale vieții noastre afective, cum ne colorează afectivitatea gândirea și cum se perturbă reglarea afectivității, a gândirii și a acțiunii în boli precum depresia, tulburarea maniacală, schizofrenia și boala Alzheimer. Acestea sunt probleme de o complexitate imensă, mult mai complexe decât oricare altele cu care ne-am confruntat anterior în alte sectoare ale biologiei.

Istoric vorbind, specialiștii în neuroștiințe au adoptat una din două abordări în cazul acestor probleme complexe: abordarea reducionistasă sau cea holistă. Abordările reducionistasă sau de jos în sus încearcă să analizeze sistemul nervos prin prisma componentelor sale elementare, examinând una câte una moleculele, celulele sau circuitele. Aceste abordări s-au concentrat asupra proprietăților de semnalizare ale celulelor nervoase și au folosit celula nervoasă

¹ Acest articol a fost publicat inițial în *Cell*, volumul 100, și în *Neuron*, volumul 25, 2000, pp. S1–S55.

252 ca punct de plecare pentru a examina modul în care comunică neuronii între ei și pentru a stabili cum se formează tiparele interconexiunilor dintre ei în timpul dezvoltării și cum le modifică experiența. Abordările holiste sau de sus în jos se concentrează asupra funcțiilor psihice la ființele umane vigile și active și la animale de laborator accesibile și nemodificate genetic și încearcă să coreleze aceste comportamente cu trăsături de ordin superior ale unor sisteme mari de neuroni. Ambele abordări au limitări, însă ambele au înregistrat succese importante.

Abordarea holistă a înregistrat primul său succes la jumătatea secolului al XIX-lea, cu analiza urmărilor comportamentale ale leziunilor cerebrale selective. Folosind această abordare, neurologii clinicieni, influențați de demersurile de pionierat ale lui Paul Pierre Broca, au descoperit că diferitele arii ale scoarței cerebrale a creierului uman nu sunt echivalente funcțional (Ryalls și Lecours, 1996; Schiller, 1992). Leziunile la nivelul diferitelor arii cerebrale determină deficiențe la nivelul unor aspecte diferite ale funcționării cognitive. Unele leziuni afectează înțelegerea limbajului, altele, exprimarea prin limbaj; alte leziuni afectează percepția vizuală a mișcării sau a formei, stocarea amintirilor de lungă durată sau acțiunea voluntară. În sensul cel mai larg, aceste studii au arătat că toate procesele psihice, oricât de complexe, derivă din activitatea creierului și că cheia înțelegerii oricărui proces psihic dat constă în înțelegerea manierei în care semnalizarea coordonată la nivelul regiunilor cerebrale interconectate dă naștere comportamentului. Așadar, o consecință a acestei analize de sus în jos a constat în demistificarea unor aspecte ale funcționării psihice: a percepției limbajului, a acțiunii, a învățării și a memoriei (Kandel *et al.*, 2000).

A doua consecință a abordării de sus în jos a apărut la începutul secolului XX, odată cu activitatea psihologilor gestaltiști, precursorii psihologilor cognitivști. Aceștia ne-au făcut să înțelegem că percepțiile, cum ar fi cele care rezultă din vederea unei scene vizuale, nu pot fi disecate pur și simplu într-un set de elemente senzoriale independente, cum ar fi mărimea, culoarea, luminozitatea, mișcarea și forma. Gestaltiștii au constatat că întregul perceptiv înseamnă mai mult decât suma componentelor sale examinate *izolat*. Felul cum percepem un aspect al unei imagini, de exemplu forma sau culoarea, este determinat în parte de contextul în care este percepută acea imagine. Așadar, gestaltiștii ne-au arătat că pentru a înțelege percepția trebuie nu doar să înțelegem proprietățile fizice ale elementelor percepute, ci, mai important, să înțelegem cum reconstruiește creierul lumea externă pentru a crea o reprezentare internă coerentă și consecventă a acelei lumi.

Odată cu apariția imagisticii cerebrale, metodele holistice disponibile pentru neurologul clinician din secolul al XIX-lea, bazate în principal pe studierea amănunțită a pacienților de neurologie cu leziuni cerebrale definite, au fost amplificate spectaculos de capacitatea de a examina funcții cognitive la subiecți umani intacti și cu comportament normal (Posner și Raichle, 1994). Combinând psihologia cognitivă modernă cu tehnicile de imagistică cerebrală cu rezoluție înaltă, pătrundem acum într-o epocă în care ar putea fi posibil să abordăm în mod direct funcțiile de ordin superior ale creierului la subiecți normali și să studiem în detaliu natura reprezentărilor interne.

Succesul abordării reducționiste a devenit pe deplin vizibil abia în secolul XX, odată cu analiza sistemelor semnalizatoare ale creierului. Prin intermediul acestei abordări am aflat mecanismele moleculare prin care celulele nervoase individuale își generează semnalele cu rază lungă de acțiune caracteristice, ca potențiale de acțiune de tipul „totul sau nimic”, și cum comunică celulele nervoase prin conexiuni specifice, prin intermediul transmiterii sinaptice. Din aceste studii celulare am aflat de remarcabila conservare a proprietăților de semnalizare, pe distanțe mari și la nivelul sinapselor, ale neuronilor din diferitele regiuni ale creierului vertebratelor — ba mai mult chiar, din sistemul nervos al tuturor animalelor. Ceea ce diferențiază o regiune cerebrală de alta și creierul unei specii de cel al următoarei specii nu constă atât în moleculele semnalizatoare din celulele nervoase componente ale acestora, ci în numărul de celule nervoase și în maniera în care sunt interconectate. Din studiile asupra celulelor singulare am aflat, de asemenea, cum sunt triați și transformați stimulii senzoriali în diferite puncte de releu și cum contribuie aceste releu la percepție. Așa cum au prezis psihologii gestaltiști, aceste studii celulare ne-au arătat că creierul nu reproduce pur și simplu realitatea lumii externe, ci începe, chiar de la primele stadii ale convertirii senzoriale, să condenseze și să restructureze realitatea externă.

În această trecere în revistă, ne propunem să descriem realizările și limitările acestor două abordări, încercând să delimităm problemele cu care continuă să se confrunte neuroștiințele. Ne ocupăm mai întâi de descoperirile științifice majore care au ajutat la descrierea transmiterii semnalelor la nivelul celulei nervoase și care au plasat această transmitere a semnalelor în contextul mai larg al biologiei celulare și moleculare moderne. Apoi arătăm cum își dobândesc celulele nervoase identitatea, cum trimit axoni spre anumite ținte și cum formează rețele precise. Examinăm, de asemenea, extinderea abordărilor reducționiste la analizatorul vizual, într-o încercare de a înțelege cum pot circuitele neuronale ale procesării vizuale să explice aspectele elementare ale percepției

254 vizuale. În sfârșit, trecem de la abordările reduționiste la cele holiste ale funcționării psihice. Ne ocupăm de unele dintre marile probleme din biologia funcționării psihice care rămân ambigue, de probleme din biologia funcționării psihice care au rămas întru totul misterioase. Cum ne permite activitatea de semnalizare de la nivelul diferitelor regiuni ale analizatorului vizual să percepem obiecte discrete din lumea vizuală? Cum recunoaștem un chip? Cum devenim conștienți de acea percepție? Cum reconstruim acel chip după plac, în imaginație, ulterior și în absența continuării aferenței vizuale? Care sunt substraturile biologice ale actelor noastre de voință?

Așa cum încearcă să arate discuțiile de mai jos, problema nu mai e dacă se pot face în secolul al XXI-lea noi progrese în înțelegerea cogniției. Este vădit că le vom putea face. Problema e dacă vom reuși să elaborăm noi strategii de combinare a abordării reduționiste cu cea holistă pentru a obține o punte semnificativă între mecanismele moleculare și procesele psihice: o adevărată biologie moleculară a cogniției. Dacă această abordare va fi încununată de succes în secolul al XXI-lea, am putea obține o concepție nouă, unificată și satisfăcătoare teoretic despre procesele psihice.

Capacitățile de semnalare ale neuronilor

Teoria neuronului

Neuroștiința modernă, așa cum o cunoaștem, a apărut la sfârșitul secolului al XIX-lea și începutul secolului XX, când Santiago Ramón y Cajal a furnizat dovezile critice pentru *teoria neuronului*, ideea că neuronul servește drept unitate funcțională de semnalizare a sistemului nervos și că neuronii se conectează între ei în maniere precise (Santiago Ramón y Cajal, 1894, 1906/1967, 1911/1955). Teoria neuronului formulată de Ramón y Cajal a constituit o mutare majoră a accentului pe concepția celulară despre creier. Majoritatea anatomistilor din secolul al XIX-lea — printre care Joseph von Gerlach, Otto Deiters și Camillo Golgi — erau nedumeriți de forma complexă a neuronilor și de prelungirile și ramificațiile aparent nesfârșite ale axonilor și dendritelor acestora (Shepherd, 1991). Ca urmare, acești anatomisti credeau că elementele sistemului nervos nu se conformează *teoriei celulare* formulate de Schleiden și Schwann, conform căreia celula este unitatea funcțională a tuturor țesuturilor eucariote.

Confuzia care a predominat în rândul anatomistilor din secolul al XIX-lea a căpătat două forme. În primul rând, celor mai mulți le era neclar dacă axonul

și numeroasele dendrite ale unui neuron sunt de fapt prelungiri ce-și au originea într-o *singură* celulă. Vreme îndelungată, ei nu au crezut că corpul celular al neuronului, ce adăpostește nucleul, dă naștere aproape invariabil la două tipuri de prelungiri: la *dendrite*, care servesc drept elemente de aferență pentru neuroni și care primesc informații de la alte celule, și la *axon*, care servește drept element eferent al neuronului și transmite informații spre alte celule, deseori pe distanțe lungi. Înțelegerea la scară reală a neuronului și a prelungirilor sale a venit în ultimă instanță din studiile de histologie ale lui Ramón y Cajal și din studiile lui Ross Harrison, care a observat în mod direct dezvoltarea axonilor și dendritelor din neuroni crescuți izolat în culturi de țesuturi.

O a doua confuzie a rezultat din faptul că anatomistii nu reușeau să vizualizeze și să definească membrana celulară și, ca urmare, nu erau siguri dacă neuronii sunt delimitați de membrane pe toată lungimea lor. Ca urmare, mulți credeau că citoplasma a două celule adiacente este continuă în punctele lor de contact și formează un sincițiu sau o plasă reticulată. Mai mult chiar, se credea că neurofibrilele unei celule se extind în citoplasma celulei învecinate, servind drept cale a transmiterii curentului electric dintr-o celulă în următoarea. Această confuzie a fost rezolvată intuitiv și indirect de Ramón y Cajal în anii 1890 și definitiv în anii 1950, odată cu aplicarea microscopiei electronice în studierea creierului de către Sanford Palay și George Palade.

Ramón y Cajal a putut aborda aceste două probleme folosind două strategii metodologice. În primul rând, a recurs la studierea creierului la animale nou-născute, la care densitatea neuronilor este redusă, iar extinderea arborelui dendritic este încă modestă. În plus, a folosit o metodă specializată de colorare cu argint elaborată de Camillo Golgi, care marchează doar câte un neuron ici și colo, însă pe acești neuroni îi marchează în întregime, permițând astfel vizualizarea corpului celular, a întregului arbore dendritic și a axonului. Cu aceste îmbunătățiri metodologice, Ramón y Cajal a observat că neuronii sunt de fapt celule distincte, delimitate de membrane și a dedus că celulele nervoase comunică între ele numai în puncte de alăturare specializate, contacte pe care Charles Sherrington (1897) avea să le numească ulterior *sinapse*.

Continuând să examineze neuroni din diferite părți ale creierului, Ramón y Cajal a dovedit o capacitate extraordinară de a desprinde din imagini statice observații funcționale remarcabile cu privire la proprietățile dinamice ale neuronilor. Una dintre cele mai profunde descoperiri obținute pe această cale a fost *principiul polarizării dinamice*. Potrivit acestui principiu, transmiterea semnalelor electrice la nivelul neuronilor este unidirecțională: semnalele se propagă de la polul receptor al neuronului — dendritele și corpul celular — la

255

256 axon și, apoi, de-a lungul axonului, până la polul eferent al neuronului — terminația presinaptică a axonului.

Principiul polarizării dinamice s-a dovedit extrem de influent, deoarece el oferea prima concepție coerentă funcțional a diferitelor componente ale neuronilor. În plus, identificând caracterul direcțional al fluxului de informații la nivelul sistemului nervos, polarizarea dinamică a furnizat o logică și un set de reguli pentru cartografierea componentelor individuale ale căilor de conducere cerebrale ce constituie un circuit neuronal coerent (Figura 6-1). Astfel, în contrast cu concepția haotică despre creier care a rezultat din activitatea lui Golgi, Gerlach și Deiters, care concepeau creierul ca pe o *rețea nervoasă difuză* în care păreau posibile toate tipurile de interacțiune, Ramón y Cajal și-a concentrat analiza experimentală asupra celei mai importante funcții a creierului: procesarea informațiilor.

Sherrington (1906) a încorporat conceptele lui Ramón y Cajal din teoria neuronului, legate de polarizarea dinamică și de sinapsă, în cartea sa *The Integrative Action of the Nervous System*. Această monografie a lărgit ideile despre funcția celulelor nervoase până la nivelul comportamentului. Sherrington a arătat că funcția-cheie a sistemului nervos este integrarea; sistemul nervos are capacitatea unică de a cântări consecințele tipurilor diferite de informații și de a decide apoi acțiunea corespunzătoare, pe baza evaluării respective. Sherrington a ilustrat capacitatea integrativă a sistemului nervos în trei moduri. În primul rând, a arătat că actele reflexe servesc drept exemple-prototip ale integrării comportamentale; ele reprezintă un comportament coordonat și orientat spre scop, ca răspuns la o anumită aferență. Spre exemplu, în reflexul de flexie a unui membru și extensie a membrului opus, membrul stimulat se va flecta și se va retrage rapid ca reacție la un stimul dureros și, în același timp, în cadrul adaptării posturale, membrul opus se va întinde (Sherrington, 1910). În al doilea rând, cum fiecare reflex spinal — oricât de complex — folosește drept cale eferentă neuronul motor din măduva spinării, Sherrington (1906) a avansat ideea că neuronul motor este *calea de conducere finală comună* a acțiunilor integrative ale sistemului nervos. În sfârșit, Sherrington a descoperit (1932) — ceea ce Ramón y Cajal nu a putut deduce — că nu toate acțiunile sinaptice sunt excitatoare, ci unele pot fi inhibitoare. Cum la neuronii motorii converg atât aferența sinaptice excitatorii, cât și inhibitorii, Sherrington a argumentat că neuronii motorii reprezintă un exemplu — exemplul-prototip — de substrat celular al acțiunii integrative a creierului. Fiecare neuron motor trebuie să cântărească influența relativă a celor două tipuri de aferență, inhibitoare și excitatoare, înainte de a decide dacă să activeze sau nu o cale finală comună

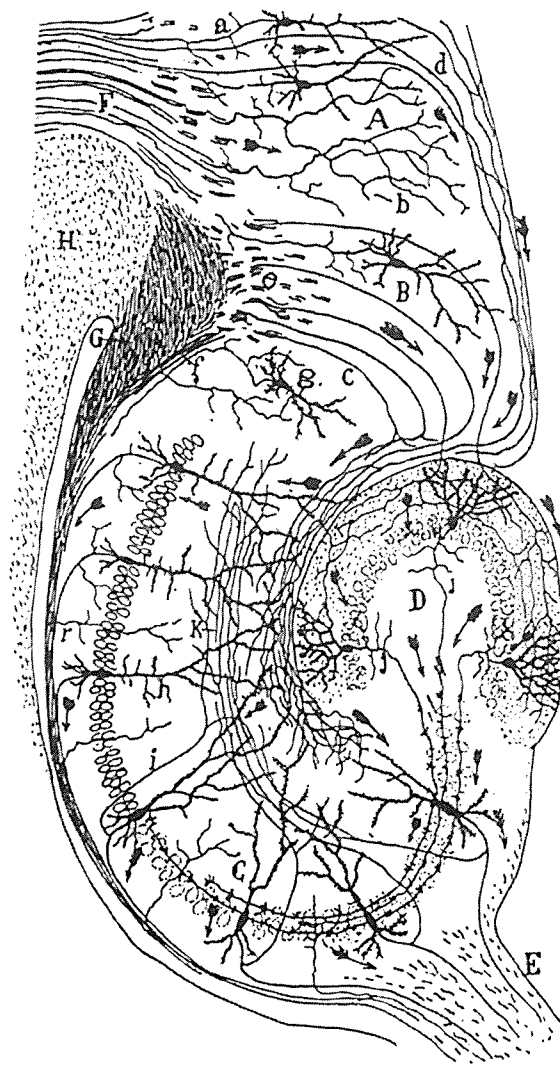


Figura 6-1. Ilustrarea circuitelor neuronale ale hipocampului, realizată de Ramón y Cajal.

Un desen de Ramón y Cajal bazat pe secțiuni de hipocamp de rozătoare, prelucrate cu pigment Golgi și Weigert. Desenul prezintă fluxul informațiilor de la cortexul entorinal la celulele granulare ale girusului dințat (prin intermediul căii de conducere perforante) și de la celulele granulare la regiunea CA3 (prin intermediul căii de conducere cu fibre mușchioase), iar de acolo, la regiunea CA1 a hipocampului (prin intermediul căii de conducere colaterale Schaffer).

Sursă: Bazat pe Ramón y Cajal, 1911/1955.

258 ce duce la comportament. Așadar, fiecare neuron recapitulează, într-o formă elementară, acțiunile integrative ale creierului.

În anii 1950 și 1960, ultimul și cel mai influent dintre elevii lui Sherrington, John C. Eccles (1953), a folosit înregistrări intracelulare efectuate la neuroni pentru a dezvălui mecanismele ionice prin care neuronii motorii generează acțiunile inhibitoare și excitatoare care le permit să servească drept cale de conducere finală comună a integrării neuronale. În plus, Eccles, Karl Frank și Michael Fuortes au descoperit că neuronii motorii au o regiune specializată, segmentul inițial al axonului, care servește drept componentă neuronală crucială de integrare sau de luare a deciziilor (Eccles, 1964; Fuortes *et al.*, 1957). Această componentă însumează aferența excitatoare și inhibitoare totală și descarcă un potențial de acțiune dacă și numai dacă excitația neuronului motor depășește cu un anumit minimum critic inhibiția.

Descoperirile făcute de Sherrington și Eccles sugerau că fiecare neuron rezolvă concurența între excitație și inhibiție folosind, la nivelul segmentului inițial al axonului, o strategie de tip *învingătorul ia totul*. Ca urmare, un aspect elementar al acțiunii integrative a creierului putea fi studiat acum la nivelul celulelor individuale prin determinarea modului în care totalizarea excitației și inhibiției duce la o eferență integrată, de tip „totul sau nimic”, la nivelul segmentului inițial. Mai mult chiar, a devenit vădit în scurt timp că studiile asupra neuronului motor au valoare predictivă pentru toți neuronii de la nivelul creierului. Astfel, sarcina inițială de a înțelege acțiunea integrativă a creierului putea fi redusă la înțelegerea integrării semnalelor la nivelul celulelor nervoase individuale.

Posibilitatea de a lărgi analiza semnalizării neuronale la alte regiuni ale creierului fusese de fapt avansată deja de doi dintre contemporanii lui Sherrington, Edgar Adrian și John Langley. Adrian (1957) a elaborat metode de *analiză a unității singulare* la nivelul sistemului nervos central, făcând posibilă studierea transmiterii semnalelor în orice parte a sistemului nervos, la nivelul celulelor singulare. Pe parcursul activității sale, Adrian a constatat că, practic, toți neuronii folosesc un mecanism conservat de semnalizare în interiorul celulei: *potențialul de acțiune*. În toate cazurile, potențialul de acțiune s-a dovedit a fi un eveniment electric regenerativ de proporții însemnate, de tip „tot sau nimic”, care se propaga în mod obligatoriu de la segmentul inițial al axonului la terminația presinaptică. Astfel, Adrian a arătat că ceea ce face ca o celulă să fie senzorială și să transmită informații vizuale și ca altă celulă să fie motorie și să transmită informații despre mișcare nu e natura potențialului de acțiune

generat de fiecare celulă. Funcția este determinată de circuitul neuronal căreia îi aparține celula. 259

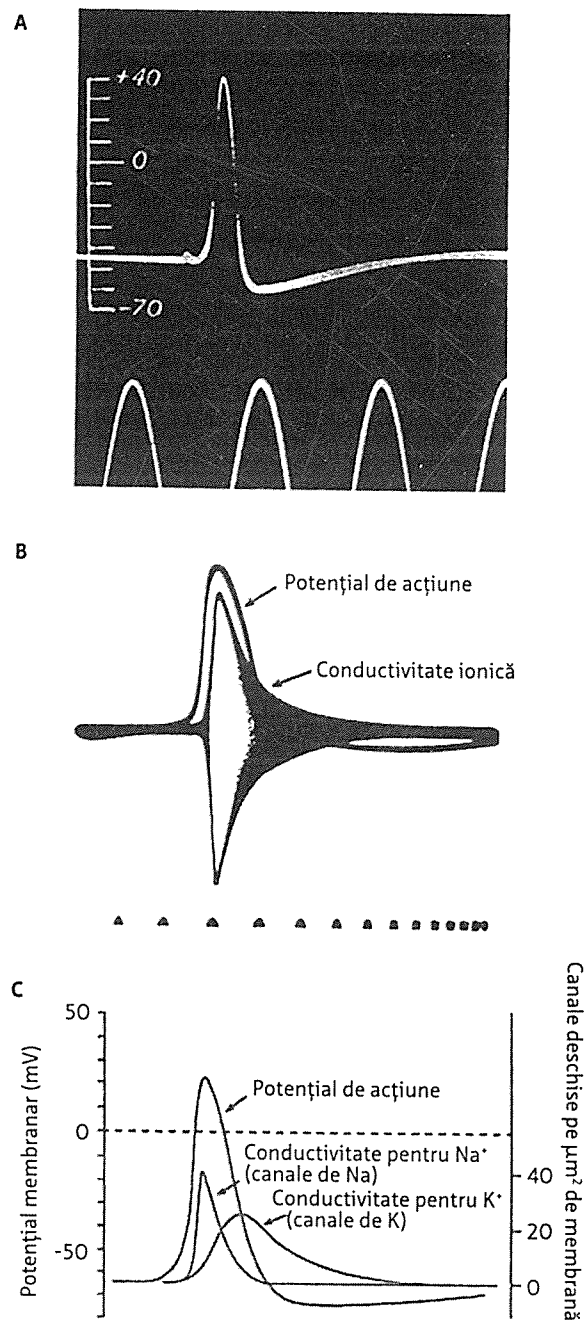
Celălalt contemporan al lui Sherrington, John Langley (1906), a furnizat unele dintre primele dovezi (lărgite ulterior de Otto Loewi, Henry Dale și Wilhelm Feldberg) că, la nivelul majorității sinapselor, transmiterea *între* neuroni — *transmiterea sinaptică* — are caracter chimic. Așadar, activitatea lui Ramón y Cajal, Sherrington, Adrian și Langley a pregătit calea pentru descrierea, în a doua jumătate a secolului XX, a mecanismelor transmiterii neuronale a semnalelor, mai întâi în termeni biofizici (ionici) și apoi în termeni moleculari.

Transmiterea semnalelor pe distanță lungă la nivelul neuronului: potențialul de acțiune

În 1937, Alan Hodgkin a descoperit că un potențial de acțiune generează un flux local de curent care este suficient pentru a depolariza regiunea adiacentă a membranei axonului, declanșând mai departe un potențial de acțiune. Prin acest proces interactiv în plan spațial de-a lungul suprafeței membranei, potențialul de acțiune se propagă în mod obligatoriu de-a lungul axonului, până la terminația nervoasă (Figura 6-2A). În 1939, Kenneth Cole și Howard Curtis au mai descoperit că, atunci când se generează un potențial de acțiune de tip „totul sau nimic”, membrana axonului suportă o modificare a conductivității ionice, ceea ce sugerează că potențialul de acțiune reflectă circulația curentului ionic (Figura 6-2B).

Hodgkin, Andrew Huxley și Bernard Katz au extins aceste observații examinând curenții specifici care circulă în timpul potențialului de acțiune. Într-o serie de lucrări deschizătoare de drumuri de la începutul anilor 1950, ei au furnizat o descriere cantitativă a curenților ionici la axonul neuronului gigantic al calamarului (Hodgkin *et al.*, 1952). Această concepție, numită ulterior *ipoteza ionică*, explică potențialul membranar de repaus prin canale insensibile la voltaj (fără poartă sau de scurgere), permeabile în principal pentru K^+ , și prin generarea și propagarea potențialului de acțiune prin două căi de conducere distincte, cu poartă de voltaj, una selectivă pentru Na^+ , iar cealaltă selectivă pentru K^+ (Figura 6-2C).

Ipoteza ionică a lui Hodgkin, Huxley și Katz rămâne una dintre cele mai profunde intuiții din neuroștiințe. Ea a făcut pentru biologia celulară a neuronilor ce a făcut structura ADN-ului pentru restul biologiei: a unificat studierea celulară a sistemului nervos în general și, de fapt, studierea canalelor



ionice în general. Unul dintre punctele forte ale ipotezei ionice a constat în generalitatea și în puterea ei predictivă. Ea a furnizat un cadru conceptual comun pentru toate membranele cu excitabilitate electrică și, prin aceasta, a oferit prima verigă de legătură între neurobiologie și celelalte domenii ale biologiei celulare. Dacă transmiterea semnalelor prin potențialul de acțiune este un mecanism relativ specific, distinctiv pentru celula nervoasă și cea musculară, permeabilitatea membranei celulare la ioni de mici dimensiuni este o caracteristică generală a tuturor celulelor. În plus, ipoteza ionică a anilor 1950 a făcut predicții atât de precise, încât a pregătit calea dezvoltării explozive a biologiei moleculare, care avea să se producă în anii 1980.

În ciuda mării sale importanțe, analiza făcută de Hodgkin, Huxley și Katz a lăsat însă neclarificat un lucru: anume natura moleculară a porului ce traversează dublul strat membranar lipidic și mecanismele selectivității ionice și ale porților ionice. Aceste aspecte au fost abordate mai întâi de Bertil Hille și Clay Armstrong. La sfârșitul anilor 1960, Hille a elaborat proceduri pentru măsurarea curenților de Na^+ și K^+ în condiții de izolare (pentru o analiză vezi Hille *et al.*, 1999). Folosind agenți farmacologici care blochează selectiv una dintre căile conductivității ionice, dar nu și pe cealaltă, Hille a putut deduce că la căile de conductivitate a Na^+ și K^+ descrise de Hodgkin și Huxley corespund

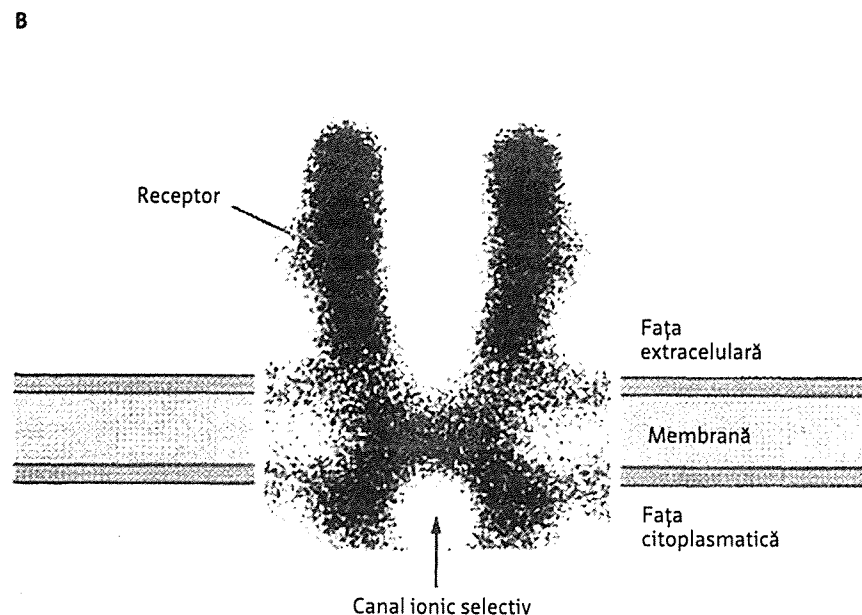
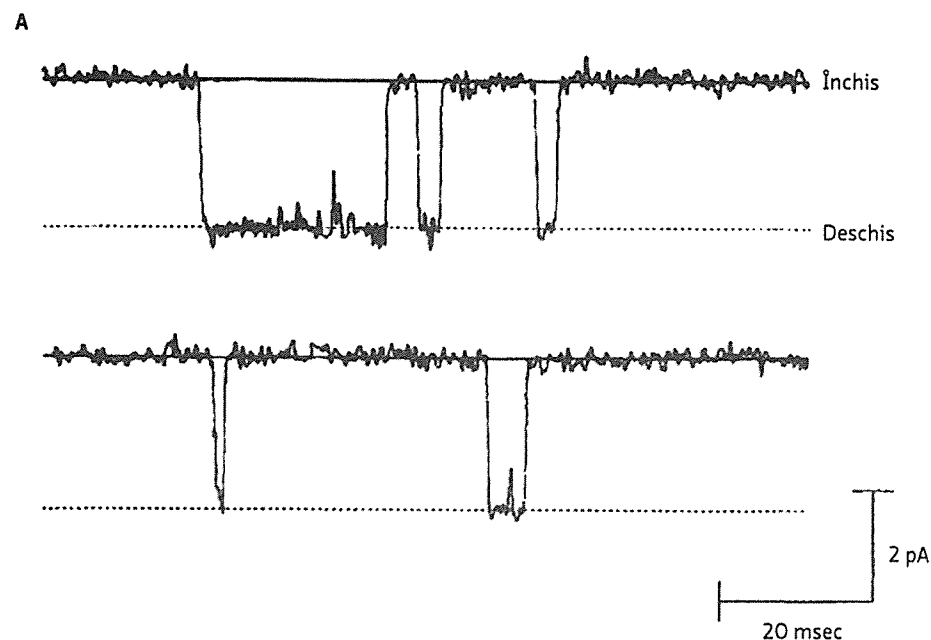
Figura 6-2. Potențialul de acțiune.

(A) Această înregistrare istorică a unui potențial membranar de repaus și a unui potențial de acțiune a fost obținută de Alan Hodgkin și Andrew Huxley cu ajutorul unei pipete capilare plasate transversal pe membrana axonului gigantic de calmar, într-o soluție de apă de mare. Marcajele de timp (500 Hz) de pe axa orizontală sunt la intervale de 2 msec. Scala verticală indică potențialul electrodului intern, în milivolți; apa de mare din exterior este considerată ca având potențial zero.

(B) Potențialul de acțiune este însoțit de o creștere netă a conductivității ionice a membranei axonului. Această înregistrare istorică dintr-un experiment desfășurat în 1938 de Kenneth Cole și Howard Curtis prezintă înregistrarea pe osciloscop a unui potențial de acțiune, suprapus peste înregistrarea simultană a conductivității ionice.

(C) Deschiderea succesivă a canalelor de Na^+ și K^+ cu poartă de voltaj generează potențialul de acțiune. Una dintre marile realizări ale lui Hodgkin și Huxley a fost scindarea modificării totale a conductivității în timpul unui potențial de acțiune, detectată pentru prima oară de Cole și Curtis (Figura 6-2B), în componente separate ce puteau fi atribuite deschiderii canalelor de Na^+ și K^+ . Forma potențialului de acțiune și modificările subiacente ale conductivității pot fi calculate pe baza proprietăților canalelor de Na^+ și K^+ cu poartă de voltaj.

Sursă: (A) Din Hodgkin, A.L., Huxley, A.F.: „Action Potentials Recorded From Inside a Nerve Fiber”. *Nature* 144: 710–711, 1939. (B) Modificat după Kandel *et al.*, 2000. (C) Din Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T: *Principles of Neural Science*, ediția a patra. New York, McGraw-Hill, 2000.



proteine independente ale canalelor ionice. În anii 1970, Hille a folosit diferiți ioni organici și anorganici de dimensiuni specifice pentru a oferi primele estimări ale dimensiunilor și formei porului canalelor de Na^+ și K^+ . Aceste experimente au dus la definirea caracteristicilor structurale ale fiecărui canal — *filtrul selectiv*, cea mai îngustă porțiune a porului — și la descrierea unui set de mecanisme fizico-chimice care pot să explice cum pot canalele de Na^+ să excludă K^+ și, invers, cum exclude Na^+ canalele de K^+ .

În paralel, Armstrong s-a ocupat de problema activității porților ca răspuns la o modificare a voltajului membranelor. Cum se deschide cu repeziciune un canal de Na^+ ca reacție la modificarea voltajului? Și, după ce se deschide, cum se închide? După primele experimente ale lui Knox Chandler asupra cuplului excitație-contrație la nivelul mușchiului, Armstrong a măsurat curenții „de poartă” foarte slabi care însoțeau mișcarea, la nivelul câmpului transmembranar, ai senzorului de voltaj a cărui existență o postulasera Hodgkin și Huxley. Această realizare a dus la predicții structurale cu privire la numărul de sarcini elementare asociate cu senzorul de voltaj. În plus, Armstrong a descoperit că slaba proteoliză intracelulară suprimă selectiv inactivarea canalului de Na^+ , fără să afecteze activarea dependentă de voltaj, dovedind prin aceasta că activarea și inactivarea presupun procese moleculare separate (deși corelate cinetic, după cum vom vedea mai târziu). Inactivarea reflectă acțiunea de blocare a unui domeniu proteic globular, o „sferă” legată de un lanț peptidic flexibil de partea intracelulară a canalului. Intrarea sa în gura canalului depinde de activarea (deschiderea) anterioară a canalului. Acest model „mecanic”

Figura 6-3. Conductivitatea canalelor ionice singulare și o descriere preliminară a structurii canalului.

(A) Înregistrarea fluxului de curent în canale ionice singulare. Înregistrare prin tehnica *patch-clamp* a curentului ce străbate un canal ionic singular în timpul trecerii canalului de la starea „închis” la cea „deschis”.

(B) Imagine reconstituită la microscopul electronic a complexului canal-receptor de ACh la peștele *Torpedo californica*. Imaginea a fost obținută prin procesarea computerizată a imaginilor cu pigment negativ ale receptorilor de ACh. Rezoluția este de 1,7 nm, suficient de mare pentru a vizualiza structura de ansamblu, dar prea redusă pentru a evidenția atomii individuali. Diametrul total al receptorului și al canalului acestuia este de aproximativ 8,5 nm. Porul este larg la nivelul suprafeței externe și al celei interne a membranei, dar se îngustează considerabil la nivelul stratului lipidic dublu. Canalul se prelungește pe o oarecare distanță în spațiul extracelular.

Sursă: (A) Oferit de B. Sakmann. (B) Adaptat după studii efectuate de Toyoshima și Unwin; din Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.: *Principles of Neural Science*, ediția a patra. New York, McGraw-Hill, 2000.

dezarmant de simplu a primit o confirmare spectaculoasă din partea lui Richard Aldrich la începutul anilor 1990. Aldrich a arătat că o „sferă” peptidică citoplasmatică aminoterminală legată de un lanț flexibil formează într-adevăr o parte a canalului de K^+ și se află la baza inactivării acestuia, cum a anticipat Armstrong.

Până în anii 1970, măsurarea fluxului de curent era efectuată cu ajutorul tehnicii voltajului fixat („voltage clamp”), elaborată de Cole, Hodgkin și Huxley, o tehnică ce detecta fluxul de curent ulterior deschiderii a mii de canale. Elaborarea metodelor „patch-clamp” de către Erwin Neher și Bert Sakmann a revoluționat neurobiologia, permițând caracterizarea curenților elementari care sunt transmiși atunci când un canal ionic singular — o proteină membranară singulară — trece de la conformația „închis” la „deschis” (Neher și Sakmann, 1976) (Figura 6-4A). Acest progres în materie de tehnică a avut două consecințe suplimentare majore. În primul rând, tehnica „patch-clamp” putea fi aplicată la celule foarte mici, cu diametrul de numai 2–5 μm , pe când tehnica voltajului fixat putea fi aplicată în mod obișnuit la celule de 50 μm sau mai mari. Devenea acum posibilă studierea proprietăților biofizice ale neuronilor de la nivelul creierului de mamifer și, de asemenea, studierea unei mari varietăți de alte celule în afara celor neuronale. Odată cu aceste progrese s-a înțeles și faptul că practic toate celulele conțin la nivelul membranei externe (și chiar și la nivelul membranelor interne) canale de Ca^{2+} și K^+ similare cu cele ale celulei nervoase. În al doilea rând, introducerea tehnicii „patch-clamp” a pregătit terenul pentru analiza canalelor la nivel molecular, și nu doar a canalelor cu poartă (dependente) de voltaj, de care ne-am ocupat până aici, ci și a canalelor cu poartă (controlate) de ligand, la care vom trece în continuare.

Transmiterea semnalelor pe distanță scurtă între neuroni: transmiterea sinaptică

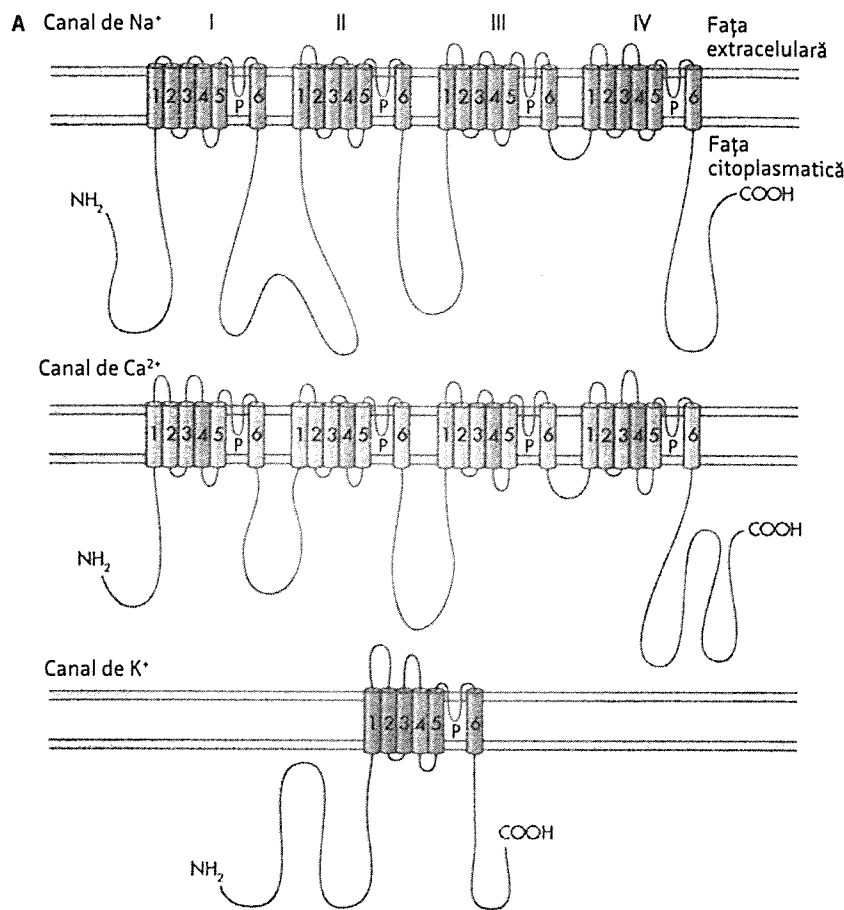
Prima dovadă interesantă în sprijinul ipotezei ionice formulate de Hodgkin, Huxley și Katz a fost descoperirea de către Katz și Paul Fatt, în 1951, a faptului că, în forma sa cea mai simplă, transmiterea sinaptică chimică reprezintă o extindere a ipotezei ionice (Fatt și Katz, 1951, 1952). Fatt și Katz au descoperit că receptorul sinaptic al transmițătorilor chimici este un canal ionic, dar în loc să aibă poartă de voltaj, asemeni canalelor de Na^+ și K^+ , activitatea de poartă a receptorului sinaptic e asigurată chimic de un ligand, cum susținuseră anterior Langley, Dale, Feldberg și Loewi. Fatt și Katz și Takeuchi și Takeuchi au arătat că legarea acetilcolinei (ACh), transmițătorul eliberat de terminația

nervului motor, de receptorul ei duce la deschiderea unui tip nou de canal ionic, permeabil și pentru Na^+ , și pentru K^+ (Takeuchi și Takeuchi, 1960) (Figura 6-3). La nivelul sinapselor inhibitoare, transmițătorii, de regulă acidul γ -aminobutiric (GABA) sau glicina, deschid canale permeabile pentru Cl^- sau K^+ (Boistel și Fatt, 1958; Eccles, 1964).

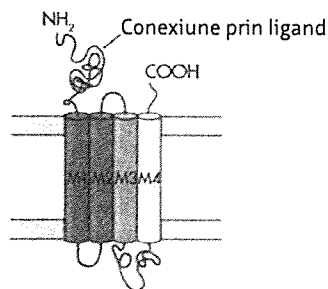
În perioada 1930–1950, în comunitatea neuroștiințelor a existat o controversă puternică în jurul ideii dacă transmiterea între neuroni la nivelul sistemului nervos central se face prin mijloace electrice sau chimice. La începutul anilor 1950, Eccles, unul dintre marii susținători ai transmiterii electrice, a folosit înregistrări intracelulare efectuate pe neuroni motorii și a descoperit că excitația și inhibiția sinaptică la nivelul măduvei spinării sunt mediate de transmiterea sinaptică chimică. A mai descoperit că principiile transmiterii chimice desprinse de Fatt și Katz din studii asupra sinapselor periferice pot fi lărgite foarte ușor la sinapsele de la nivelul sistemului nervos (Brock *et al.*, 1952; Eccles, 1953, 1964). Astfel, în anii 1960 și 1970 a fost analizată natura răspunsului postsinaptic la nivelul mai multor sinapse chimice ușor accesibile, inclusiv cele mediate de ACh, glutamat, GABA și glicină (Vezi, de exemplu, Watkins și Evans, 1981). În fiecare caz s-a constatat că transmițătorul se leagă de o proteină receptoare care reglează în mod direct deschiderea unui canal ionic. Chiar înainte de apariția, în anii 1980, a clonării moleculare, de care ne vom ocupa mai jos, pe baza studiilor biochimice efectuate de Jean-Pierre Changeux și Arthur Karlin, devenise clar că, la nivelul canalelor cu poartă de ligand, situsul de legare a transmițătorului și canalul ionic constituie domenii diferite la nivelul unei singure proteine polimerice (pentru analize, vezi Changeux *et al.*, 1992; Cowan și Kandel, 2000; Karlin și Akabas, 1995).

La fel ca în cazul canalelor cu poartă de voltaj, măsurătorile de canal singular efectuate de Neher și Sakmann (1976) au prilejuit noi revelații în privința canalelor controlate de liganzi. Spre exemplu, în prezența ligandului, canalul de ACh de la nivelul plăcii neuromotorii la vertebrate se deschide pentru scurt timp (1–10 msec, în medie) și declanșează un impuls dreptunghiular, aproximativ echivalent cu 20 000 ioni de Na^+ per canal per msec. Rata extraordinară a translocării ionice dezvăluită de aceste măsurători la nivelul canalelor singulare a confirmat în mod direct ipoteza ionică — aceea că ionii implicați în semnalizare traversează membrana printr-o mișcare electrochimică pasivă prin canalele transmembranare apoase și nu sunt transportate de purtători membranari (Figura 6-3A).

În urma demonstrării caracterului chimic al transmiterii la nivelul sinapselor centrale și periferice, neurobiologii au început să bănuiască faptul că semnalele



B Subunitate receptoare pentru ACh, GABA și glicină



Subunitate receptoare pentru glutamat

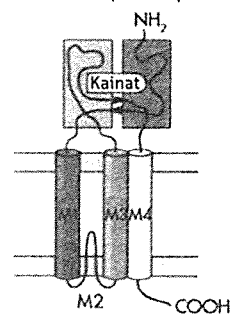


Figura 6-4. Topologia canalelor ionice cu poartă de voltaj și poartă de ligand.

(A) Topologia elementară a subunității α a canalului de Na^+ cu poartă de voltaj și segmentele corespondente ale canalelor de Ca^{2+} și K^+ cu poartă de voltaj. Subunitatea α a canalelor de Na^+ și Ca^{2+} este alcătuită dintr-un singur lanț polipeptidic cu patru repetări a șase regiuni α elicoidale ce acoperă întreaga membrană. Se crede că regiunea S4, a patra regiune elicoidală α ce acoperă membrana, este senzorul de voltaj. Un segment de aminoacizi, regiunea P, cuprinsă între al cincilea și al șaselea helix α , pătrunde în membrană sub forma a două catene. Se crede că repetarea de patru ori a regiunii P căptușește porul. Prin contrast, canalul de K^+ de tip *shaker* are doar un singur exemplar din cele șase helixuri α și regiunea P. Patru astfel de subunități se grupează pentru a forma un canal complet.

(B) Topologia membranală a canalelor cu poartă asigurată de neurotransmițătorii ACh, GABA, glicină și kainat (o clasă de ligand al receptorului pentru glutamat).

Sursă: (A) Adaptat după Catterall, 1988, și Stevens, 1991. (B) Din Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.: *Principles of Neural Science*, ediția a patra. New York, McGraw-Hill, 2000.

chimice mediază comunicarea la nivelul tuturor sinapselor. În 1957, însă, Edwin Furshpan și David Potter (1957) au descoperit că, la nivelul sinapselor fibrei gigantice de la racul împlătoșat, transmiterea se face pe cale electrică. Ulterior, Michael Bennett (1972) și alții au arătat că transmiterea electrică este larg răspândită și acționează la nivelul unei varietăți de sinapse la vertebrate și nevertebrate. Ca urmare, neurobiologii acceptă acum existența a două modalități principale de transmitere sinaptică: cea *electrică*, ce depinde de curentul de la nivelul joncțiunilor sinaptice care conectează citoplasma celulelor presinaptice cu cea a celulelor postsinaptice, și cea *chimică*, în care celulele presinaptice și cele postsinaptice nu prezintă continuitate directă și sunt separate de un spațiu extracelular discret, fanta sinaptică (Bennett, 2000).

Proteinele implicate în generarea potențialelor de acțiune și a potențialelor sinaptice au trăsături comune

În anii 1980, Shosaku Numa, Lily Yeh Jan, Yuh Nung Jan, William Catterall, Steven Heineman, Peter Seeburg, Heinrich Betz și alții au clonat și exprimat canale funcționale de Na^+ , Ca^{2+} și K^+ cu poartă de voltaj, precum și canalele receptoare cu poartă de ligand pentru ACh, GABA, glicină și glutamat (Armstrong și Hille, 1990; Green *et al.*, 1998; Numa, 1989). Studiile de biofizică anterioare ne învățaseră deja multe despre canale și, ca urmare, clonarea moleculară a fost în măsură să furnizeze cu repeziciune noi revelații importante cu privire la topologia membranală și la compoziția proteinelor-canal cu poartă

de voltaj și cu poartă de ligand (Armstrong și Hille, 1998; Colquhoun și Sakmann, 1998). Clonarea moleculară a dezvăluit faptul că toate canalele cu poartă de ligand au o alcătuire de ansamblu comună și că această alcătuire prezintă trăsături comune cu cea a canalelor cu poartă de voltaj.

Pe baza identității secvențelor, canalele cu poartă de ligand pot fi împărțite în două familii mari: 1) receptori de glutamat (din clasa NMDA [N-metil-D-aspartat] și non-NMDA) și 2) receptori ai altor transmițători cu moleculă mică: ACh nicotinic, 5-hidroxitriptamină, GABA, glicină și ATP (Green *et al.*, 1998) (Figura 6-6). Dintre aceștia, informațiile cele mai amănunțite sunt disponibile, iarăși, pentru receptorul nicotinic de ACh de la nivelul mușchilor striati (Figura 6-3B). Acest receptor este alcătuit din patru subunități distincte, α , β , γ și δ , subunitatea α fiind reprezentată de două ori într-un canal cu cinci subunități ($\alpha_2\beta\gamma\delta$). Imaginile tridimensionale prezintă un canal alcătuit din cele cinci subunități, înconjurând porul (canalul) plin cu apă (Figurile 6-3B și 6-4). Așa cum a anticipat Hille, canalul pare să fie împărțit în trei regiuni: o regiune de intrare relativ mare, pe suprafața externă, un por transmembranar îngust, având lățime de numai câteva diametre atomice, care triază ionii pe baza dimensiunii și a sarcinii lor, și o regiune mare de ieșire, pe suprafața plasmatică internă a membranei.

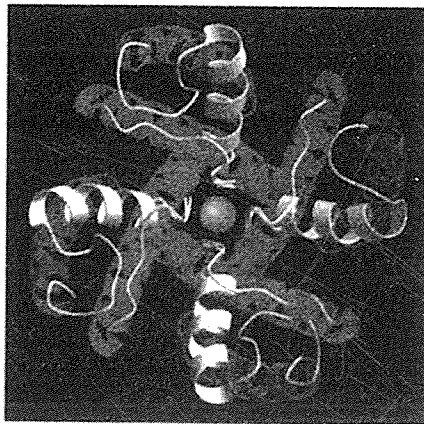
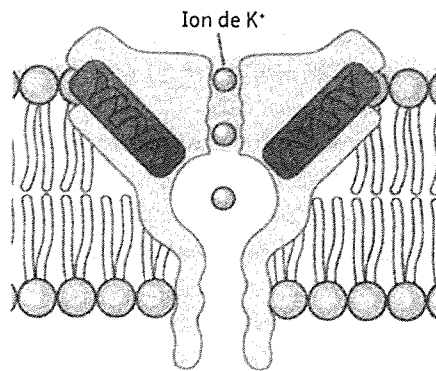
Despre primul dintre canalele sensibile la voltaj care au fost clonate, canalul pentru Na^+ de la nivelul creierului, s-a constatat că este alcătuit dintr-o subunitate mare (α) și două subunități mai mici (β). Subunitatea α este larg răspândită și este principala subunitate formatoare de pori esențială pentru fluxul transmembranar de Na^+ , pe când subunitățile mai mici sunt reglatoare și sunt exprimate numai de subseturi de celule (prin care contribuie la asamblarea și inactivarea canalului). Subunitățile α sunt alcătuite dintr-o singură peptidă formată din circa 2 000 aminoacizi cu patru domenii repetate intern, cu structură similară. Fiecare domeniu conține șase segmente prezumtive ce acoperă membrana, S1-S6, despre care se crede că sunt helixuri α , și o buclă P cu intrare repetată. Bucla P conectează segmentele S5 și S6 și formează gura externă și filtrul selectiv al canalului.

Canalele de Ca^{2+} cu poartă de voltaj sunt similare cu canalul de Na^+ ca alcătuire generală. Fiecare dintre canalele de K^+ clonate codifică însă numai un singur domeniu, alcătuit din circa 600 aminoacizi, conținând cele șase regiuni transmembranare prezumtive și bucla P. După cum putem anticipa pe baza acestei structuri, patru dintre aceste subunități trebuie să formeze un canal funcțional (fie ca homotetrameri, fie ca heterotetrameri).

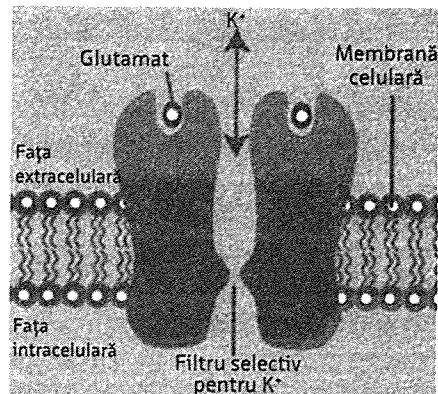
Bogăția de informații referitoare la secvenționare și care au fost obținute prin clonarea moleculară a ilustrat remarcabila conservare a moleculelor-canal și a impuls, la rândul ei, obținerea de informații despre structura acestor canale. Unul dintre succesele recente ale biologiei canalelor ionice a constat în primii pași spre elucidarea structurii canalelor ionice. Prima structură a unui canal ionic care a fost dezvăluită a fost cea a unui canal de K^+ (numit KcsA) de la bacteria *Streptomyces lividans*. Secvența de aminoacizi a KcsA arată că acesta este foarte similar cu tipul rectificator intern de canal de K^+ , care contribuie la reglarea potențialului membranal de repaus. Secvența de aminoacizi a acestor canale prefigurează numai două domenii transmembranare conectate de o buclă P, în contrast cu canalele de K^+ cu poartă de voltaj mai cunoscute, care au șase domenii transmembranare. Reconstituit în straturi lipidice duble, KcsA formează un tetramer. Structura cristalină la rezoluție de 3,2 Å prezentată de Roderick MacKinnon și colegii săi a arătat că tetramerul prezintă două helixuri α transmembranare conectate prin regiunea P (Doyle *et al.*, 1998) (Figura 6-5A și 6-5B).

Privind retrospectiv, este remarcabil cu câtă acuratețe fusese anticipată această structură de studiile de biofizică anterioare ale lui Hille și Armstrong. Hille și Armstrong anticipaseră corect, de exemplu, că filtrul selectiv este regiunea mai îngustă din apropierea feței externe a membranei, căptușită cu reziduuri polare. O surpriză este însă faptul că porul canalului nu este căptușit de catene laterale de aminoacizi hidrofilii, ci de axul central de carbonil al aminoacizilor conservați, conținând reziduuri de glicină-tirozină-glicină ce caracterizează aproape toate canalele cu selectivitate pentru K^+ . Canalul îngust de la nivelul filtrului selectiv se lărgeste rapid, în formă de clepsidră, pentru a forma un „lac” aproximativ la jumătatea grosimii membranei, în care 60–100 de molecule de apă difuzează încărcătura ionilor de K^+ aflați în această cavitate. Șase helixuri α scurte din buclele P au câmpul electrostatic negativ al dipolului elicoidal concentrat asupra cavității, conferind un plus de stabilitate ionului de K^+ situat în dreptul filtrului selectiv. În sfârșit, un canal hidrofob lung, umplut cu apă, ajunge până la nivelul citoplasmei.

Imaginile convingătoare ale lui MacKinnon au surprins chiar doi ioni de K^+ la nivelul filtrului selectiv. Așadar, un total de trei ioni de K^+ sunt poziționați în locuri diferite la nivelul fiecărui por, fiecare fiind despărțit de celălalt de o distanță de aproximativ 8 Å. Această imagine a unui por singular, capabil să primească trei ioni de K^+ , era întocmai cum o anticipase Hodgkin cu circa 50 ani mai devreme. Așadar, structura descrisă de MacKinnon a oferit explicații

A₁A₂

B



271 pentru selectivitatea și conductivitatea canalului de K^+ . Ne lipsesc însă informațiile cu privire la mecanismele activității porților dependente de voltaj.

Subunitățile membranare ale multor canale de potasiu dependente de voltaj se asociază cu proteine suplimentare numite subunități β (Isom *et al.*, 1994). Un rol al subunităților β este modificarea activității porții canalelor de K^+ . MacKinnon și colegii săi au trecut acum la descrierea structurii subunității β a canalului de K^+ dependent de voltaj din celulele eucariote (Gulbis *et al.*, 1999). Asemeni componentelor membranare integrante ale canalului de potasiu, subunitățile β au o structură cvadruplă simetrică. În mod surprinzător, fiecare subunitate pare a fi similară cu o enzimă oxidoreductază, la care se adaugă un situs activ al cofactorului nicotinamidă. Mai multe caracteristici structurale ale situsului activ al enzimei, inclusiv poziția sa în raport cu axa cvadruplă, sugerează că ea ar putea să interacționeze direct sau indirect cu senzorul de voltaj al canalului de K^+ . Așadar, chimia oxidativă a celulei ar putea fi corelată intrinsec cu modificările potențialului membranar prin interacțiunea subunităților α și β ale canalelor de K^+ dependente de voltaj.

Exprimarea receptorilor cu poartă de ligand nu este limitată la organismele multicelulare. Recent s-a dovedit, de exemplu, că inclusiv procariotele au receptori funcționali de glutamat cu poartă de ligand. Eric Gouaux și colegii săi (Chen *et al.*, 1999) au clonat și exprimat un canal cu poartă de glutamat al cianobacteriei *Synechocystis* PCC 6803 și, pe această cale, au oferit o surpriză în plus: receptorul are o structură transmembranară similară cu cea a KcsA și formează un por selectiv pentru K^+ . Așadar, acest receptor este înrudit atât cu canalele rectificatoare de K^+ , cât și cu receptori de glutamat de la eucariote

Figura 6-5. Structura cristalină a unui canal de K^+ bacterian de rectificare internă și a unui receptor de glutamat.

(A1) O vedere a canalului de K^+ bacterian în secțiune transversală, în planul membranei. Sunt prezentate cele patru subunități, fiecare subunitate fiind reprezentată în altă culoare. Helixurile ce acoperă membrana sunt dispuse sub forma unui con răsturnat.

(A2) O vedere laterală a canalului, ilustrând trei ioni de K^+ la nivelul canalului. Helixurile porului contribuie cu un dipol negativ care ajută la stabilizarea ionului de K^+ în spațiul intern plin cu apă. Cei doi ioni de K^+ externi sunt ușor legați de filtrul selectiv format de regiunea P.

(B) Prezentare schematică a unui canal receptor bacterian de glutamat cu poartă de ligand, cu un por de canal de K^+ . Regiunile extracelulare ale canalului prezintă o asemănare de secvență cu domeniile receptorilor de glutamat cu rol de legare a ligandului (roșii în această figură). Regiunea porului seamănă cu un por de canal de potasiu răsturnat (albastru).

Sursă: (A2) Din Doyle, D.A., Morais Cabral J., Pfuetzner, R.A., *et al.*: „The Structure of the Potassium Channel: Molecular Basis of K^+ Conduction and Selectivity.” *Science* 280: 69–77, 1998. (B) Imagine oferită de E. Gouaux; vezi Chen *et al.*, 1999.

(Figura 6-5B). Regiunea extracelulară prezintă o omologie a secvenței cu domeniile cu rol de legare a ligandului de la nivelul receptorilor de glutamat, în timp ce regiunea porului se aseamănă cu un canal de K^+ răsturnat. Această descoperire i-a determinat pe Gouaux și colegii săi să postuleze un receptor de glutamat la procariote, precursor al receptorilor de la eucariote. În plus, acest receptor oferă veriga de legătură lipsă între canalele de K^+ și receptorii de glutamat și arată că atât canalele ionice cu poartă de ligand, cât și cele cu poartă de voltaj au structură similară, ceea ce sugerează că ambele derivă dintr-un strămoș bacterian comun.

Receptorii sinaptici cuplați cu proteine G produc semnale sinaptice lente

În anii 1970, Paul Greengard și alții au început să ofere dovezi cum că neurotransmițătorii ce activează canalele cu poartă de ligand (*ionotrope*) pentru a produce potențiale sinaptice rapide, ce durează doar câteva milisecunde — glutamatul, ACh, GABA, serotonina —, interacționează totodată cu o a doua clasă de receptori, și mai mare (numiți receptori *metabotropi*), care determină reacții sinaptice lente ce persistă timp de secunde sau minute (pentru o analiză vezi Nestler și Greengard, 1984). Așadar, un singur neuron presinaptic ce eliberează un singur transmițător poate determina o varietate de acțiuni la nivelul unor celule-țintă diferite, prin activarea de receptori ionotropi sau metabotropi diferiți.

Clonarea moleculară a arătat că aceste reacții sinaptice lente sunt convertite de membrii unei mari familii de receptori cu șapte domenii transmembranare, care nu se asociază cu canale ionice în mod direct, ci indirect, prin intermediul asocierii cu proteine G. Proteinele G asociază această clasă de receptori cu enzime efectoare ce dau naștere la mesageri secundari precum AMP-ul ciclic, GMP-ul ciclic, diacilglicerolul și metabolii acidului arahidonic. Alte proteine G și mesageri secundari pot să activeze unele canale în mod direct. Mai frecvent, însă, acești mesageri activează molecule semnalizatoare situate „în aval”, deseori o proteinkinază ce reglează funcția canalului prin fosforilarea proteinei canalului sau a unei proteine reglatoare asociate (pentru analiză vezi Nestler și Greengard, 1984). Familia celor șapte receptori transmembranari asociați cu proteina G este remarcabil de mare, iar membrii ei servesc nu doar ca receptori ai transmițătorilor cu moleculă mică și peptidici, ci și ca receptori senzoriali ai văzului și olfecției.

Studierea potențialelor sinaptice lente mediate de mesageri secundari a adăugat câteva elemente noi la înțelegerea transmiterii sinaptice. Patru dintre acestea sunt deosebit de importante. În primul rând, sistemele cu mesager secundar reglează funcția canalului acționând asupra domeniilor citoplasmice ale canalelor. Acest tip de reglare a canalelor poate fi obținută pe trei căi diferite: 1) prin fosforilarea proteinei canalului de către o a doua proteinkinază activată de mesager, 2) prin interacțiunea între proteina canalului și o proteină G activată de receptorul legat de ligand sau 3) prin legarea directă a unei nucleotide ciclice de proteina canalului, cum se întâmplă în cazul canalelor ionice ale celulelor receptoare vizuale și olfactive comandate de AMP-ul ciclic sau de GMP-ul ciclic. În al doilea rând, acționând prin mesageri secundari, transmițătorii pot să modifice alte proteine în afara celor ale canalelor, activând astfel o reacție moleculară coordonată la nivelul celulei postsinaptice. În al treilea rând, mesagerii secundari pot să se mute în nucleu și să modifice proteine reglatoare ale transcrierii, controlând pe această cale exprimarea genelor. Astfel, mesagerii secundari pot să modifice covalent proteine preexistente și, totodată, să regleze sinteza de proteine noi. Această ultimă clasă de acțiuni sinaptice poate duce la modificări structurale durabile la nivelul sinapselor. Începem în sfârșit să înțelegem diferențele funcționale dintre acțiunile sinaptice lente. Dacă acțiunile sinaptice rapide sunt esențiale pentru comportamentul de rutină, acțiunile sinaptice lente sunt deseori *modulatoare* și acționează asupra circuitelor neuronale pentru a regla intensitatea, forma și durata unui comportament dat (Kandel *et al.*, 2000).

Transmițătorul chimic este eliberat de la nivelul terminației presinaptice în pachete multimoleculare

Pe lângă faptul că au oferit observații inițiale cu privire la structura și funcționarea receptorilor postsinaptici cu poartă ghidată de ligand răspunzători de transmiterea postsinaptică, Katz și Fatt au furnizat și fundamentele unei analize moleculare a eliberării de transmițător de la nivelul terminațiilor presinaptice, prin descoperirea caracterului *cuantic* al acesteia (analiză în B. Katz, 1969). Împreună cu Fatt și Jose del Castillo, Katz a descoperit că transmițătorii chimici cum ar fi ACh sunt eliberați nu sub formă de molecule singulare, ci sub formă de pachete multimoleculare numite *cuante*. La nivelul plăcii neuromotorii, fiecare cantă cuprinde circa 5 000 molecule de transmițător (del Castillo și Katz, 1954; Fatt și Katz, 1952). Fiecare cantă de ACh (și de alți

transmițători cu moleculă mică, precum glutamatul sau GABA) este formată la nivelul unei singure organite mici, *vezicula sinaptică*, și este eliberată prin exocitoză în punctele de eliberare specializate de la nivelul terminației presinaptice, numite *zone active*. Ca reacție la un potențial de acțiune presinaptic, fiecare zonă activă eliberează în general 0 cuante sau 1 cantă, în manieră probabilistă (Figura 6-6). Sinapsele care eliberează cantități mari de transmițător pentru a determina o reacție postsinaptică amplă, cum ar fi placa neuromotorie, conțin câteva sute de zone active (Heuser, 1977) (Figura 6-8A și 6-8B). La nivelul sistemului nervos central, însă, multe terminații presinaptice conțin doar o singură zonă activă.

Fatt și Katz (1952) au descoperit că sinapsele eliberează cuante în mod spontan, chiar și în absența activității, determinând *potențiale sinaptice miniaturale spontane*. Pentru o singură zonă activă, rata eliberării spontane este redusă, de circa 10^{-2} pe secundă. Ca reacție la un potențial de acțiune presinaptic, rata eliberării crește dramatic, dar trecător, la circa 1 000 pe secundă. După câteva milisecunde, rata eliberării cuantelor revine apoi la nivelul scăzut de repaus. Știm din activitatea lui Katz și a lui Ricardo Miledi, ca și din studiile lui Rodolfo Llinas, că nivelul de Ca^{2+} intracelular este semnalul-cheie ce declanșează intensificarea eliberării. Când potențialul de acțiune invadează terminația, el deschide canalele de Ca^{2+} cu poartă de voltaj care sunt îmbogățite în apropierea zonei active. Influxul de Ca^{2+} rezultat determină acumulări localizate de Ca^{2+} (până la 100 μM) la nivelul microdomeniilor terminației presinaptice aflate în apropierea punctului de eliberare al zonei active. Creșterea locală a concentrației de Ca^{2+} mărește mult probabilitatea fuzionării veziculelor și a eliberării transmițătorului. Numeroase terminații presinaptice au, de asemenea, receptori ionotropi și metabotropi pentru transmițători, iar aceștia, la rândul lor, modulează influxul de Ca^{2+} în timpul unui potențial de acțiune și modifică pe această cale eliberarea transmițătorului.

Analizele cinetice sugerează că eliberarea prin exocitoză a neurotransmițătorului din veziculele sinaptice presupune un ciclu alcătuit din cel puțin patru etape distincte: 1) transportarea (sau mobilizarea) veziculelor sinaptice dintr-un rezervor de stocare (fixat de citoschelet) într-un rezervor de eliberare de la nivelul zonei active; 2) atașarea veziculelor de punctele de descărcare ale zonei active; 3) fuzionarea membranei veziculei sinaptice cu membrana plasmatică în timpul exocitozei, ca reacție la o creștere locală a Ca^{2+} intracelular, și 4) recuperarea și reciclarea membranei veziculelor după exocitoză.

Un progres major în analiza eliberării transmițătorilor a fost făcut posibil de purificarea biochimică și clonarea moleculară a proteinelor ce participă la

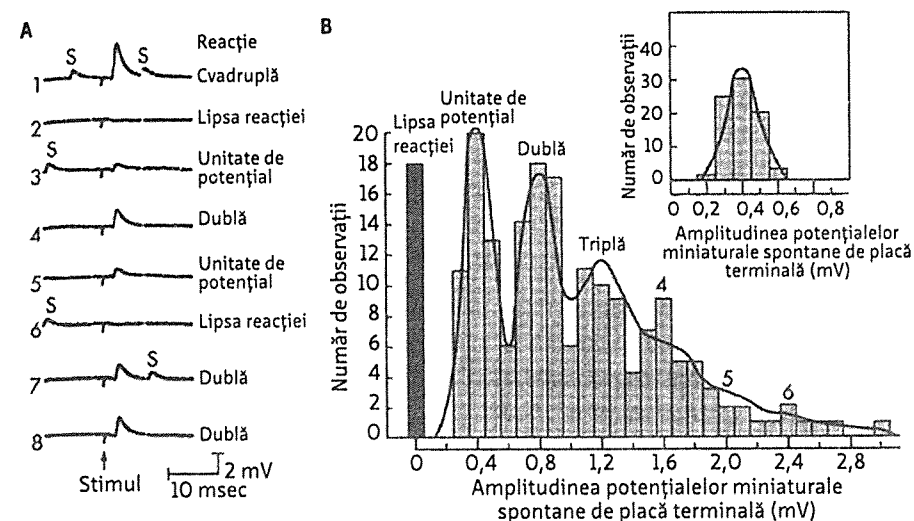


Figura 6-6. Caracterul cuantic al eliberării de neurotransmițător.

Neurotransmițătorii sunt eliberați în cuante, cantități unitare fixe. Fiecare cantă de transmițător determină un potențial postsinaptic de o anumită amplitudine fixă. Amplitudinea potențialului postsinaptic depinde de amplitudinea unității cuantice, înmulțită cu numărul de cuante de transmițător.

(A) Înregistrările intracelulare arată modificarea de potențial când sunt aplicați opt stimuli consecutivi de aceeași dimensiune asupra unui nerv motor. Pentru a reduce descărcarea de transmițător și pentru a menține potențialele terminale de placă la dimensiuni reduse, țesutul a fost irigat cu soluție deficitară în Ca^{2+} (și bogată în Mg^{2+}). Reacțiile la stimul variază. Două impulsuri determină o lipsă completă de reacție, două determină potențiale unitare, iar celelalte determină reacții cu amplitudine de aproximativ două până la patru ori mai mare decât cea a unității de potențial. Potențialele miniaturale spontane terminale de placă (S) au o dimensiune similară cu unitatea de potențial cuantic.

(B) Caracterul cuantic al eliberării de neurotransmițător. După înregistrarea mai multor potențiale terminale de placă a fost calculat și reprezentat grafic numărul reacțiilor pentru fiecare amplitudine. Distribuția reacțiilor prezintă mai multe vârfuri. Primul vârf, la 0 mV, reprezintă lipsa eliberării. Primul vârf, la 0,4 mV, reprezintă unitatea de potențial, cea mai redusă reacție declanșată. Această unitate de reacție are aceeași amplitudine ca potențialele miniaturale spontane (medalion). Celelalte vârfuri ale histogramei apar la amplitudini care sunt multipli întregi ai unității de potențial. Linia continuă prezintă o distribuție gaussiană teoretică, adaptată la datele histogramei. Fiecare vârf este ușor lărgit, reflectând existența unei variații aleatoare a cantității de transmițător din fiecare cantă în preajma vârfului. Distribuția amplitudinilor potențialelor miniaturale spontane, prezentată în medalion, corespunde și ea unei curbe gaussiene (linia continuă).

Sursă: (A) Adaptat după Liley, 1956. (B) Adaptat după Boyd și Martin, 1956.

diferite componente ale ciclului eliberării veziculelor (Figura 6-7). Studiile lui Paul Greengard asupra sinapsinelor și a rolului lor în plasticitatea sinaptică de scurtă durată, studiile lui Thomas Südhof și Richard Scheller asupra proteinelor asociate cu veziculele și studiile lui Pietro de Camilli asupra refacerii structurii au adus contribuții fundamentale la concepția noastră actuală asupra dinamicii mobilizării, cuplării și eliberării veziculelor sinaptice (pentru analize vezi Bock și Scheller, 1999; Fernandez-Chacon și Südhof, 1999). Deși acum cunoaștem majoritatea participanților moleculari, încă nu dispunem de o înțelegere exactă a evenimentelor moleculare ce controlează oricare dintre cele patru etape cinetice ale eliberării. În unele cazuri, însă, dispunem de un început de înțelegere.

Reconstituind în eprubetă activitatea ciclică a veziculelor, James Rothman și colegii săi au reușit să identifice proteine esențiale pentru formarea, țintirea, recunoașterea și fuzionarea veziculelor (Nickel *et al.*, 1999; Parlanti *et al.*, 1999; Söller *et al.*, 1993). Pe baza acestor studii, Rothman și colegii săi au avansat un model puternic, potrivit căruia fuzionarea veziculelor necesită niște *proteine donatoare* specializate (*proteine v-SNARE*) proprii membranei veziculei, care sunt recunoscute de anumite *proteine receptoare* din membrana-țintă (*proteine t-SNARE*) și se leagă de acestea.

Rothman, Scheller și colegii lor au descoperit că două proteine situate la nivelul membranei plasmatice a terminației nervoase — syntaxina și SNAP-25 — par să aibă proprietățile proteinelor t-SNARE ale membranei plasmatice, pe când sinaptobrevinele sau VAMP (proteine membranare asociate veziculelor), situate pe membrana veziculelor sinaptice, au proprietățile proteinelor donatoare sau v-SNARE. Importanța celor trei proteine captatoare — VAMP, syntaxină și SNAP-25 — în transmiterea sinaptică a fost subliniată imediat de descoperirea faptului că aceste trei proteine sunt țintele unor diferite neurotoxine clostridiale, metaloproteaze care inhibă ireversibil transmiterea sinaptică. Studiile ulterioare de reconstituire făcute de Rothman și colegii lui arată că fuziunea s-ar putea produce cu lipozomi ce conțin v-SNARE și t-SNARE (Weber *et al.*, 1998). În sfârșit, studiile structurale efectuate de Reinhard Jahn și colegii săi, bazate pe microscopia electronică cu congelare rapidă/cu corodare și pe cristalografia radiografică, au demonstrat că VAMP formează cu syntaxina și cu SNAP-25 o structură elicoidală de tip bobină despre care se crede că promovează fuzionarea veziculelor, aducând vezicula și membrana plasmatice într-o strânsă proximitate (Hanson *et al.*, 1997; Sutton *et al.*, 1998). Aceste studii par să arate că fuziunea veziculelor folosește un mecanism elicoidal de tip bobină analog cu cel folosit în cazul proteinelor de fuziune virale

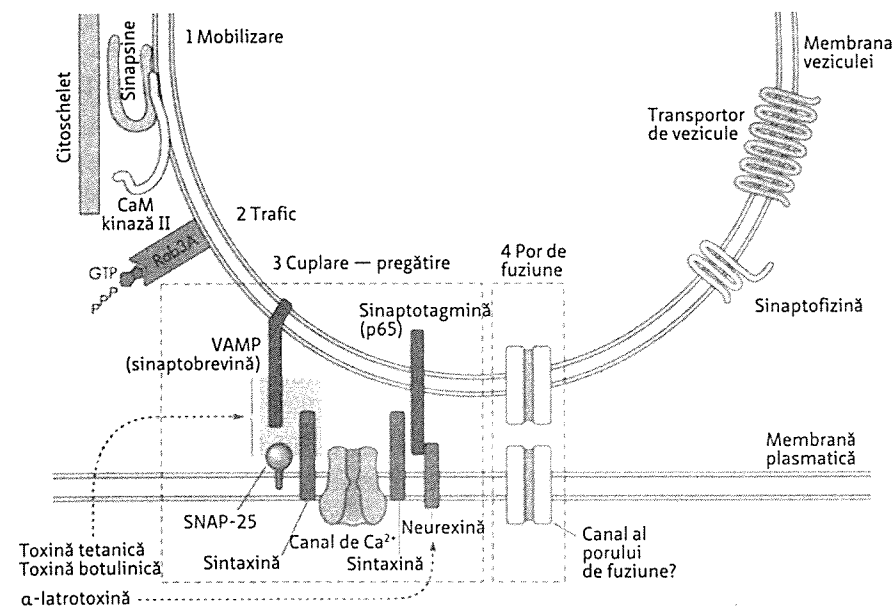


Figura 6-7. Unele dintre proteinele asociate cu membrana terminală a veziculelor.

Această diagramă prezintă proteinele caracteristice ale veziculei sinaptice și o parte din receptorii și rolurile lor ipotetice. Se presupune că ar exista compartimente separate pentru 1) stocare (unde sunt fixate veziculele de citoschelet), 2) transportarea și țintirea veziculelor către zonele active, 3) cuplarea veziculelor la zonele active și pregătirea lor pentru eliberare și 4) eliberarea de neurotransmițător. Unele dintre aceste proteine constituie țintele unor neurotoxine care acționează prin modificarea eliberării de transmițător. VAMP (sinaptobrevina), SNAP-25 și syntaxina sunt țintele toxinei tetanice și ale celei botulinice, două metaloproteaze dependente de zinc, și sunt clivate de aceste enzime. α-latrotoxina, toxina unui păianjen care cauzează o reducere puternică a numărului veziculelor și a descărcării de transmițător, se leagă de neurexine. 1) Sinapsinele sunt proteine asociate cu veziculele despre care se crede că mediază interacțiuni între vezicula sinaptică și elementele citoscheletice ale terminației nervoase. 2) GTP-azele de tipul Rab par să fie implicate în transportul veziculelor în interiorul celulei și, de asemenea, în orientarea veziculelor spre țintă la nivelul terminației nervoase. 3) Cuplarea, fuzionarea și eliberarea veziculelor par să presupună interacțiuni distincte între proteinele veziculare și proteinele membranei plasmatice a terminației nervoase: VAMP (sinaptobrevina) și sinaptotagmina (p65) se găsesc pe membrana veziculelor, iar syntaxinele și neurexinele, pe membrana terminației nervoase. Săgețile indică posibile interacțiuni sugerate pe baza studiilor *in vitro*. 4) Identitatea proteinelor veziculare și ale membranei plasmatice care alcătuiesc porul de fuziune rămâne neclară. Sinaptotagmina, o proteină membranară integrantă a veziculelor sinaptice, este fosforilată prin tirozinkinaze și ar putea să regleze eliberarea. Transportorii veziculelor sunt implicați în concentrarea de neurotransmițător în interiorul veziculei sinaptice.

Sursă: Din Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.: *Principles of Neural Science*, ediția a patra. New York, McGraw-Hill, 2000.

(Bock și Scheller, 1999; Nickel *et al.*, 1999; Parlatti *et al.*, 1999; Söllner *et al.*, 1993). Mai mult chiar, VAMP seamănă cu o peptidă de fuziune virală.

Una dintre cele mai importante descoperiri obținute din cercetările asupra proteinelor asociate cu veziculele sinaptice este faptul că unele molecule similare cu cele implicate în medierea eliberării de transmițător este importantă și în eliberarea constitutivă. Mai mult chiar, unele proteine omoloage cu v-SNARE și t-SNARE iau parte la numeroase aspecte ale transportării membranare și ale fuziunii constitutive a veziculelor, inclusiv la transportul veziculelor de la reticulul endoplasmatic la aparatul Golgi. Așadar, numai proprietățile proteinelor SNARE nu explică reglarea specifică și strictă, dependentă de Ca^{2+} , a fuzionării veziculelor, caracteristică eliberării de transmițător de la nivelul terminațiilor nervoase. Südhof a prezentat dovezi că această etapă dependentă de calciu a fuzionării veziculelor sinaptice este mediată de proteinele veziculelor sinaptice numite *sinaptotagmine* (sau p65). Sinaptotagminele conțin două domenii (domenii C2) omologe cu regiunea reglatoare a Ca^{2+} și a legării fosfolipidelor de la nivelul proteinkinazei C. Această proprietate i-a sugerat lui Südhof că sinaptotagminele ar putea să se insereze în stratul presinaptic fosfolipidic dublu ca reacție la influxul de Ca^{2+} , servind astfel drept *senzorul* Ca^{2+} pentru exocitoză. Mai mult, după cum a arătat Charles Stevens, la șoarecii cărora le lipsește gena pentru sinaptotagmină-1 lipsește și etapa rapid sincronizată, dependentă de Ca^{2+} , a transmiterii sinaptice, deși eliberarea spontană (care nu depinde de influxul de Ca^{2+}) survine normal (Fernandez-Chacon și Südhof, 1999).

Neurotransmițătorul este preluat de transportorii membranari

Acetilcolina a fost primul neurotransmițător identificat. Studiindu-se rolul său, a reieșit în scurt timp că acțiunea ACh este oprită de enzima acetilcolinesterază. Această enzimă se găsește în membrana bazală, foarte aproape de receptorul de ACh, și reglează cantitatea de ACh disponibilă pentru interacțiunea cu receptorul și durata acțiunii ei. Ca urmare, medicamentele care inhibă acetilcolinesteraza potențează și prelungesc efectele sinaptice ale ACh.

Pe baza acestui set de constatări cu privire la sistemul colinergic, majoritatea biologilor din anii 1950 au presupus că toate sistemele de neurotransmițători vor fi inactivate în mod similar, prin degradare enzimatică. În consecință, când s-a descoperit că norepinephrina este un transmițător autonom, s-a așteptat să

se găsească prezența unor enzime specifice cu rol de degradare. Dar în 1959, Julius Axelrod și colegii săi au descoperit că acțiunile norepinephrinei sunt oprite nu prin degradare enzimatică, ci printr-un mecanism de tip pompă, care transportă norepinephrina înapoi în terminația nervoasă presinaptică (Herting și Axelrod, 1961; Iversen, 1967). În scurt timp au fost găsite mecanisme de recaptare similare pentru serotonină și pentru alte amine și aminoacizi neurotransmițători. De fapt, mecanismul degradării enzimatică care inactivează ACh s-a dovedit a fi excepția, și nu regula. S-a arătat că pompele de recaptare reprezintă modalitatea standard prin care sistemul nervos inactivează aminoacizii și aminele neurotransmițătoare cunoscute după ce aceștia au fost eliberați de la nivelul sinapsei. Numeroase medicamente cu mare importanță terapeutică, între care antidepresivele, sunt inhibitori puternici ai recaptării de norepinephrină și serotonină. Mai mult chiar, antidepresivele eficiente precum Prozac sunt inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină.

Transmițătorii peptidici

Datorită activității lui Thomas Hokfelt și a colegilor săi, acum se știe că, pe lângă transmițătorii cu moleculă mică, neuronii eliberează și peptide mici ca transmițători. Numărul peptidelor care acționează în această manieră depășește câteva zeci și ne face să ne întrebăm: ce raporturi există între acțiunile lor și cele ale neurotransmițătorilor clasici? Inițial s-a crezut că neuronii ce conțin peptide constituie o clasă separată de celule: celulele neuroendocrine. Însă Hokfelt și colegii săi au arătat că peptidele și transmițătorii clasici cu moleculă mică precum ACh, norepinephrina și serotonină coexistă la nivelul unora și acelorași neuroni individuali. În ultimele două decenii au apărut descoperiri cu privire la importanța funcțională a transmiterii duble. La nivelul glandelor salivare, de exemplu, neuronii colinergici parasimpatici conțin peptide similare cu peptidele intestinale vasoactive (PIV). Prin contrast, neuronii simpatici secretori de norepinephrină conțin neuropeptida Y (NPY). În ambele cazuri, aceste peptide au rolul de a amplifica acțiunea transmițătorului clasic. Astfel, PIV declanșează o etapă de vasodilatație și intensifică efectele secretoare ale ACh, pe când NPY determină vasoconstricție fazică, asemeni norepinephrinei (Hokfelt, 1991). Studiile genetice pe șoareci încep acum să dezvăluie numeroase roluri suplimentare ale transmițătorilor neuropeptidici la nivelul sistemului nervos central.

Ramón y Cajal a fost cel care a introdus principiul *specificității conexiunilor*: ideea că un neuron dat nu se va conecta aleator cu un altul, ci, pe parcursul dezvoltării, un neuron dat va stabili conexiuni numai cu anumiți neuroni, și nu cu alții. Precizia conexiunilor ce caracterizează sistemul nervos a dus la formularea mai multor întrebări profunde: Cum se constituie în timpul dezvoltării circuitele neuronale complexe existente la nivelul sistemului nervos matur? Cum putem reconcilia proprietățile unui creier cu circuite specifice și exacte cu capacitatea cunoscută a animalelor și a oamenilor de a dobândi cunoștințe noi, sub forma învățării? Și cum se păstrează cunoștințele, odată învățate, sub formă de amintiri?

O soluție la această problemă a fost avansată de Ramón y Cajal, într-o prelegere la Societatea Regală de Științe (*Croonian Lecture*) din 1894, în care a avansat ipoteza că „exercițiul mental facilitează o dezvoltare mai mare a aparatului protoplasmic și a ramificațiilor nervoase de la nivelul regiunilor cerebrale aflate în folosință. Astfel, conexiunile preexistente între grupuri de celule ar putea fi întărite prin multiplicarea ramurilor terminale ale apendicelor protoplasmice și a ramificațiilor nervoase. Însă conexiunile preexistente ar putea să fie întărite și prin formarea de noi ramificații și prelungiri protoplasmice”.

O explicație alternativă a stocării mnezice a fost formulată în 1922 de către fiziologul Alexander Forbes. Forbes a avansat ipoteza că suportul memoriei constă nu în *modificări plastice* ale tăriei sinaptice, de tipul celor sugerate de Ramón y Cajal, ci în activitatea dinamică reverberantă la nivelul unei bucle închise și interconectate de neuroni cu autoreexcitare. Această idee a fost dezvoltată de un elev al lui Ramón y Cajal, Rafael Lorente de Nó (1938), care a găsit în propriile analize ale circuitelor neuronale și în analizele efectuate de Ramón y Cajal exemple de neuroni interconectați deseori sub forma unor circuite închise, căi circulare capabile să susțină informații reverberante.

Această concepție despre plasticitatea sinaptică a fost pusă sub semnul întrebării și de B. Deslisle Burns în influenta sa carte din 1958, *The Mammalian Cerebral Cortex*. Adoptând o perspectivă dinamică, Burns s-a exprimat critic cu privire la mecanismele plasticității:

Mecanismele facilitării sinaptice care au fost avansate drept candidate pentru explicarea memoriei [...] s-au dovedit dezamăgitoare. Înainte ca oricare dintre ele să poată fi acceptat ca reprezentând modificările celulare ce însoțesc formarea reflexelor condiționate, ar trebui să lărgim considerabil scala temporală observată

a acționării lor. Incapacitatea persistentă a facilitării sinaptice de a explica memoria ne face să ne întrebăm dacă nu cumva neurofiziologii au căutat tipul necorespunzător de mecanism. (Burns, 1958, pp. 96–97)

Distincția între aceste două idei — cea a modificărilor *dinamice* și cea a modificărilor *plastice* aferente stocării mnezice — a fost testată experimental pentru prima oară la nevertebrate, studiile pe stocarea mnezică nedeclarativă (implicită) la melcul marin *Aplysia* arătând că amintirile sunt stocate sub forma unei modificări plastice a intensității sinaptice, nu sub formă de bucle neuronale cu autoreexcitare. Aceste studii au arătat că formele simple de învățare — obișnuirea, sensibilizarea și condiționarea clasică — duc la modificări funcționale și structurale ale tăriei sinaptice de la nivelul căilor senzoriale specifice, modificări care pot să persiste timp de mai multe zile, și că aceste modificări sinaptice sunt analoge cu parcursul temporal al procesului mnezic (Castellucci *et al.*, 1970; Kandel și Spencer, 1968). Aceste constatări au întărit ideile de început ale lui Ramón y Cajal, care au ajuns între timp să constituie una dintre temele principale ale studierii stocării mnezice la nivel molecular: chiar dacă legăturile anatomice dintre neuroni se dezvoltă conform unui plan definit, intensitatea și eficacitatea nu sunt predeterminate în întregime și pot fi modificate de experiență (Squire și Kandel, 1999).

Studiile moderne de psihologie cognitivă asupra memoriei au arătat că stocarea mnezică nu este unitară, ci presupune cel puțin două forme principale: memoria declarativă (sau explicită) și memoria nedeclarativă (sau implicită). Memoria declarativă este ceea ce se înțelege în mod obișnuit prin memorie; este reactualizarea conștientă a cunoștințelor despre fapte și evenimente, despre oameni, locuri și obiecte. Această formă a memoriei necesită implicarea lobului temporal median și a unei structuri situate în profunzimea acestuia: hipocampusul. Memoria nedeclarativă, cum ar fi cea implicată în obișnuire, sensibilizare, condiționarea clasică și cea operantă și diferitele obișnuințe, reflectă reactualizarea neconștientă a deprinderilor și strategiilor motorii și perceptive (Squire și Zola-Morgan, 1991). La nevertebrate, aceste amintiri sunt stocate adeseori la nivelul unor căi senzoriale și motorii specifice. La vertebrate, aceste amintiri sunt stocate, în plus, la nivelul a trei structuri subcorticale principale: nucleul amigdalian, cerebelul și ganglionii bazali (B. Milner *et al.*, 1998).

Studiile comportamentale asupra amintirilor nedeclarative simple și asupra amintirilor declarative, mai complexe, arătasera anterior că în cadrul fiecăreia dintre aceste forme de memorie există cel puțin două etape distincte din punct de vedere temporal: o memorie de scurtă durată, ce durează câteva minute, și

o memorie de lungă durată, ce durează câteva zile sau mai mult (B. Milner, 1965; B. Milner *et al.*, 1998). Aceste două etape se deosebesc nu numai prin evoluția lor temporală, ci și prin mecanismul molecular: memoria de lungă durată necesită sinteza de proteine noi, pe când cea de scurtă durată nu o necesită. Studiile moleculare pe *Aplysia* și pe șoareci au arătat că aceste stadii distinctive ale memoriei comportamentale se reflectă în etape moleculare distincte ale plasticității sinaptice (Abel *et al.*, 1997; Bourtchouladze *et al.*, 1994; Montarolo *et al.*, 1986). La *Aplysia*, aceste stadii au fost studiate deosebit de bine în contextul sensibilizării, o formă de învățare în cadrul căreia animalul își întărește reacțiile reflexe la stimuli anterior neutri, în urma prezentării unui stimul aversiv (Byrne și Kandel, 1996; Carew *et al.*, 1983; Squire și Kandel, 1999). Memoria comportamentală de scurtă durată și cea de lungă durată sunt oglindite de întărirea de scurtă durată și cea de lungă durată a conexiunilor sinaptice dintre neuronul senzorial și neuronul motor care mediază acest reflex. La nivelul acestui set de conexiuni, serotonina, un neurotransmițător eliberat *in vivo* de neuronii intermediari activați de stimulii sensibilizatori, duce la întărirea de scurtă durată a sinapsei, întărire ce durează câteva minute și rezultă din modificarea covalentă a proteinelor preexistente mediate de proteinkinaza A (PKA) dependentă de AMP-ul ciclic și de proteinkinaza C (PKC). Prin contrast, facilitarea ce durează câteva zile rezultă din transpoziția PKA și a proteinkinazei activate de mitogeni (MAPK) la nivelul nucleului neuronilor senzoriali, unde aceste kinaze activează factorul de transcriere celular CREB-1 și inactivează factorul inhibitor CREB-2, ceea ce duce la inducerea unui set de gene ale reacției imediate și, în ultimă instanță, duce la formarea de noi conexiuni simpatice (Bartsch *et al.*, 1995, 1998).

O cascadă similară a inducerii exprimării genetice este folosită pentru stocarea mnezică nedeclarativă la *Drosophila* (Dubnau și Tully, 1998; Yin și Tully, 1996; Yin *et al.*, 1995) și pentru memoria spațială și a recunoașterii obiectelor, forme de stocare mnezică declarativă (explicită) ce pot fi studiate la șoareci (Abel *et al.*, 1997; Bourtchouladze *et al.*, 1994; Impey *et al.*, 1996, 1998, 1999; Silva *et al.*, 1998), ceea ce sugerează că acest set de mecanisme ar putea să fie general. Atât la *Aplysia*, cât și la șoareci, manipulările experimentale ce reduc concentrația factorului inhibitor CREB-2 sau o sporesc pe cea a factorului activator CREB-1 au efectul de a întări facilitarea sinaptică și a amplifica stocarea mnezică (Bartsch *et al.*, 1995; Yin *et al.*, 1995). Așadar, acest set de mecanisme s-ar putea dovedi a fi general, aplicându-se atât în cazul memoriei declarative, cât și în cel al memoriei nedeclarative, la vertebrate și nevertebrate.

Activarea transcrierii a furnizat o explicație moleculară provizorie pentru observația comportamentală că memoria de lungă durată necesită sinteza de noi proteine. Această cerință a ridicat însă o problemă de biologie celulară: cum poate activarea genelor din nucleu să ducă la modificări durabile ale conectivității acelor sinapse care sunt active și nu a sinapselor inactive? Studiile recente au arătat că această plasticitate cu specificitate sinaptică și cu restricții spațiale necesită atât acțiunea factorului activator CREB-1 la nivelul nucleului, cât și sinteza proteică locală în acele prelungiri ale celulei senzoriale care sunt expuse la serotonină (Casadio *et al.*, 1999; Martin *et al.*, 1998).

Această facilitare cu specificitate sinaptică poate fi capturată de o altă sinapsă a neuronului. Odată inițiată facilitarea de lungă durată cu specificitate sinaptică, stimulii care determină în sine doar o facilitare tranzitorie pot să facă apel la facilitarea de lungă durată și la formarea de noi conexiuni în condițiile exercitării influenței asupra celei de-a doua ramuri (Casadio *et al.*, 1999; Martin *et al.*, 1998). O captare similară a plasticității sinaptice de lungă durată a fost identificată la nivelul hipocampului de către Frey și Morris (1997). Așa cum am văzut, hipocampusul, formațiune cu rol esențial în memoria declarativă, este implicat în stocarea amintirilor legate de obiecte și spațiu (B. Milner *et al.*, 1998). În 1973, Tim Bliss și Terje Lømo au făcut descoperirea remarcabilă că la nivelul hipocampului, căile sinaptice principale, între care calea colaterală Schaffer, sunt supuse unei forme de lungă durată a plasticității sinaptice (potențare de lungă durată sau LTP) ca reacție la o cascadă de stimulare cu frecvență înaltă (Figura 6-8). Studiile ulterioare efectuate de Graham Collingridge, Roger Nicoll și alții au arătat că LTP la nivelul căii colaterale Schaffer depinde de activarea unui receptor NMDA de glutamat la nivelul celulei postsinaptice (celula piramidală din regiunea CA1), ceea ce duce la un influx de Ca^{2+} și la activarea proteinkinazei $\text{II}\alpha$ dependente de Ca^{2+} calmodulin ($\text{CaMKII}\alpha$) (pentru o analiză vezi Collingridge și Bliss, 1995).

Corelația între LTP la nivelul căii colaterale Schaffer și memoria spațială nu este perfectă (vezi, de exemplu, Zamanillo *et al.*, 1999, pentru o diferențiere importantă). Chiar și așa, o serie de experimente au arătat că interferarea cu LTP la nivelul acestei căi (prin intermediul knock-out-ului genetic al receptorului NMDA sau prin exprimarea genelor transgenice dominant negative) afectează de regulă atât reprezentarea spațiului de către neuronii hipocampului (celule ale poziției), cât și memoria spațiului la animalul intact (Mayford și Kandel, 1999; Tsien *et al.*, 1996) (Figura 6-9). În plus, stimularea LTP la nivelul căii colaterale Schaffer îmbunătățește stocarea mnezică pentru o varietate de sarcini declarative (Han și Stevens, 1999; Tang *et al.*, 1999).

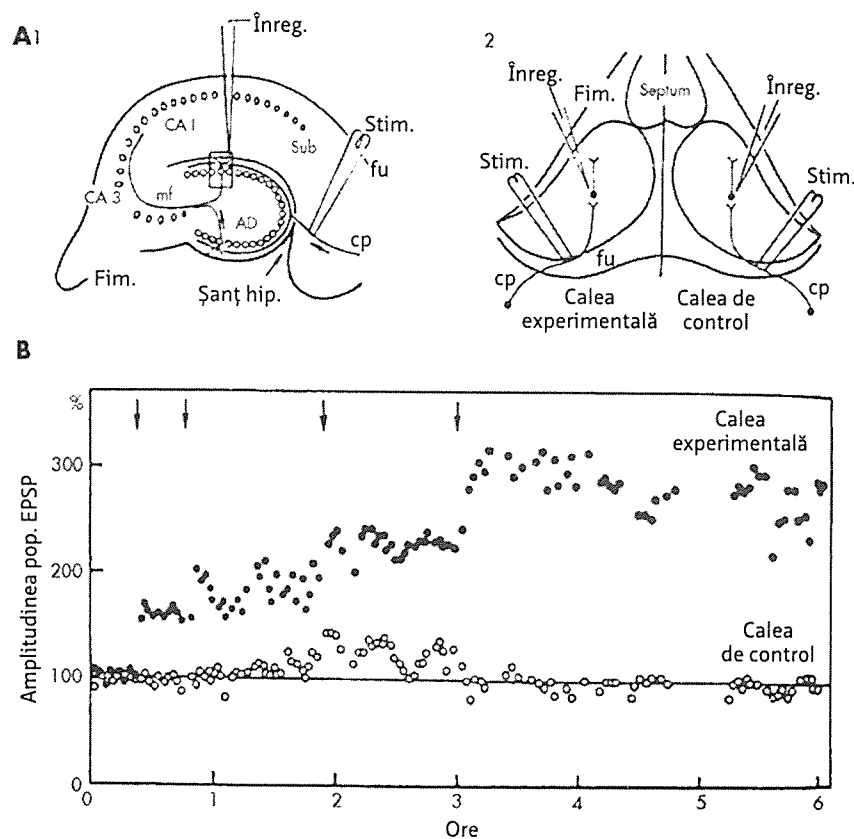


Figura 6-8. Fenomenul potențării de lungă durată. Potențarea durabilă post-tetanică a hipocampului.

(A) 1) Reprezentarea unei secțiuni parasagitale a hipocampului, prezentând un electrod stimulator amplasat sub fasciculul unghiular (fu) pentru a activa fibrele căii perforatoare (cp) și un microelectrod de înregistrare situat în stratul molecular al ariei dințate (AD). Șanț hip. = șanțul hipocampic, Stim. = electrod stimulator, Înreg. = electrod de înregistrare, Fim. = fimbria. 2) Dispunerea electrozilor pentru stimularea căii experimentale și a căii de control (la nivelul hipocampului contralateral).

(B) Amplitudinea populației potențialelor postsinaptice excitatoare (EPSP) pentru calea experimentală (bulinele pline) și pentru calea de control ipsilaterală (bulinele goale) în funcție de timp și de succesiunea impulsurilor de condiționare (15/s timp de 10 s) indicate prin săgeți. Fiecare valoare reprezintă media calculată a 30 de reacții. Valorile sunt reprezentate pe grafic ca procent al valorii medii de preconditionare a populației (pop.) EPSP.

Sursă: Din Bliss, T.V.P., Lomo, T.: „Long-Lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the Dentate Area of the Anaesthetized Rabbit Following Stimulation of the Perforant Path”. *The Journal of Physiology* 232: 331–356, 1973.

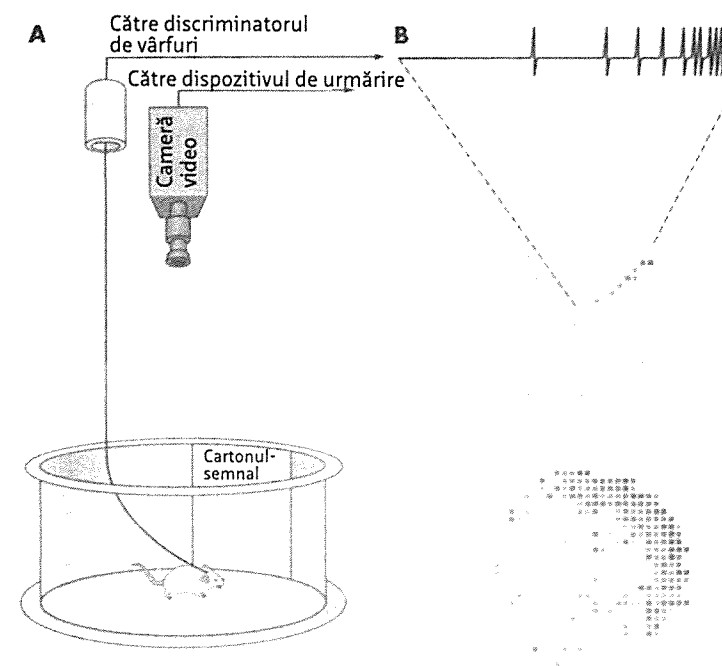


Figura 6-9. Detectarea celulelor de poziție la nivelul hipocampului la mamifere.

(A) O incintă de înregistrare folosită pentru a capta tiparele de descărcare ale celulelor de poziție. Pe capul șoarecelui din interiorul incintei este fixat un cablu de înregistrare care este atașat la un dispozitiv capabil să determine momentul apariției potențialelor de acțiune („vârfuri”) la nivelul uneia sau mai multor celule piramidale (ale poziției) din CA1. În timp ce șoarecele explorează incinta, poziția unei surse de lumină fixate pe capul lui este înregistrată de o cameră video situată deasupra sa. Datele furnizate de cameră sunt transmise unui dispozitiv de urmărire care detectează poziția șoarecelui. Apariția vârfurilor în funcție de poziție este extrasă și folosită pentru a alcătui tipare bidimensionale ale ratei descărcărilor, care pot fi analizate cantitativ sau vizualizate sub forma unor hărți ale ratei descărcărilor, codificate pe culori.

(B) Tiparele de descărcare de la o ședință de înregistrare a unei singure celule piramidale de poziție de la nivelul zonei CA1 a hipocampului. Culorile mai închise (violet sau roșu) indică rate ridicate de descărcare, iar culoarea mai deschisă (galben) indică o rată de descărcare redusă. Înaintea ședinței de înregistrare, animalul a fost mutat și apoi reintrodus în incinta circulară. În timpul ședinței de înregistrare, șoarecele explorează în mod egal toate regiunile incintei. Totuși, fiecare celulă de poziție descarcă un semnal numai atunci când șoarecele se află într-un anumit loc. De fiecare dată când șoarecele este repus în incintă, celulele de poziție descarcă impulsuri atunci când animalul ocupă aceleași poziții care au determinat anterior descărcarea de impulsuri la nivelul acelor celule. Tiparul descărcărilor unei celule date la un șoarece asupra căruia nu s-a intervenit genetic este stabil.

Sursă: Oferit de R. Muller.

În ciuda acestor încercări inițiale de a corela LTP cu stocarea mnezică a comportamentelor, încă ne lipsesc cunoștințe satisfăcătoare cu privire la majoritatea fațetelor-cheie ale plasticității sinaptice la nivelul hipocampului în relație cu memorizarea. De exemplu, facilitatea folosită experimental pentru a induce LTP presupune frecvențe de descărcare a impulsurilor care este improbabil să fie folosite în mod normal. Ca atare, este cel mai bine ca forma de LTP folosită în majoritatea experimentelor să fie privită ca simbol al unei capacități generale de plasticitate sinaptică. Deocamdată nu se știe cum anume folosește de fapt animalul această capacitate. În plus, deși este larg acceptată ideea că LTP este indusă postsinaptic (prin activarea receptorului NMDA și influxul ulterior de Ca^{2+}), nu există un consens în ce privește natura mecanismelor de exprimare — postsinaptice sau presinaptice. Persistența acestei lipse de consens sugerează, ca una dintre posibilități, că mecanismul exprimării LTP este complex și implică un mecanism coordonat, presinaptic și postsinaptic. În sfârșit, hipocampusul este numai una dintre componentele unui sistem cortical temporal median mai vast. Cum interacționează componentele acestui sistem și cum relaționează cu locațiile de stocare neocorticale sunt chestiuni complet necunoscute.

Un viitor pentru studierea semnalizării neuronale

Structură moleculară, mecanisme moleculare și integrarea căilor de semnalizare

În ultimele patru decenii am obținut cunoștințe însemnate prin abordarea reduționistă a semnalizării neuronale și a plasticității sinaptice. Caracterizarea moleculară la care am ajuns, a canalelor de voltaj și a celor controlate de liganzi și a numeroșilor receptori cuplați cu proteine G, a prilejuit avansarea spectaculoasă a observațiilor inițiale făcute de Hodgkin, Huxley și Katz și a dezvăluit o unitate structurală a diferitelor molecule implicate în semnalizarea neuronală. Elucidarea secvenței primare a acestor proteine a revelat imediat, la rândul ei, o similitudine în ce privește rolurile de semnalizare ale proteinelor de la nivelul neuronilor și al altor celule. Spre exemplu, multe dintre proteinele implicate în exocitoza veziculelor sinaptice sunt folosite la transportul veziculelor și la secreție în alte celule, între care cele ale drojdiei de bere. Invers, bacteriorodopsina, o proteină membranară bacteriană, s-a dovedit a fi prototipul structural pentru înțelegerea receptorilor cuplați cu proteine G, cu șapte helixuri transmembranare, cum sunt cei activați de lumină, de particulele odorifice și de transmițătorii

chimici. Receptorii din această clasă intervin în timpul anumitor forme de învățare și memorie și ar putea chiar să fie importanți la primate pentru unele aspecte ale vigilenței și atenției.

Deși abia acum intrăm în epoca biologiei structurale a canalelor cu poartă de voltaj și cu poartă de ligand, înțelegem deja că nivelul existent de înțelegere la nivel molecular a receptorilor și a canalelor ionice este remarcabil de bun. Privind retrospectiv, însă, obstacolele cu care ne-am confruntat în studierea canalelor și a receptorilor au fost relativ simple. Proprietățile esențiale ale receptorilor și ale canalelor se regăsesc la nivelul unei singure entități moleculare și aceste funcții fuseseră bine caracterizate prin studiile de biofizică și de chimie proteică anterioare. Așadar, informațiile inițiale cu privire la secvența proteinelor primare au permis imediat generarea de modele ale topografiei proteinelor transmembranare și definirea domeniilor ce reprezintă senzorul de voltaj, a domeniului legării ligandului, a porului și a porții de inactivare. Mutageneza situs-specifică ulterioară a permis testarea rapidă a acestor predicții de început, iar testele s-au dovedit surprinzător de relevante, deoarece structura canalelor și a receptorilor anticipa existența de domenii modulare distincte.

Acum știm însă că mulți dintre acești receptori, cum ar fi receptorii NMDA și AMPA pentru glutamat, nu funcționează singuri, ci posedă domenii proteice citoplasmice specializate care servesc drept platforme pentru asamblarea de mecanisme proteice importante pentru semnalizare. Astfel, mutând punctul focal al analizei de la canalele ionice la semnalizarea citoplasmică, pătrundem într-o arenă mai complexă a interacțiunilor între proteine și a interacțiunilor dintre diferite căi de semnalizare intracelulare, la nivelul cărora funcția depinde mai puțin de proprietățile moleculelor singulare și de rearanjarea intramoleculară și mai mult de coordonarea unei serii de evenimente moleculare.

Din fericire, în căutarea unora dintre componentele acestor mecanisme multimoleculare, cum ar fi proteinele presinaptice importante pentru țintirea și cuplarea veziculelor la nivelul punctelor de eliberare și pentru constituirea mecanismelor moleculare ale fuzionării și exocitozei, studierea transmiterii sinaptice va fi ajutată de studii paralele din alte sectoare ale biologiei celulare, cum ar fi traficul membranal și evenimentele de fuziune virală și celulară în alte sisteme decât cele neuronale. Așadar, în ciuda noilor realități și complexități cu care se confruntă studierea semnalizării citoplasmice și a eliberării transmițătorilor, putem anticipa cu un grad mare de siguranță că aceste probleme vor fi rezolvate în viitorul apropiat și că etapa romantică a semnalizării neuronale, a transmiterii sinaptice și a plasticității sinaptice va ajunge la final în primele decenii ale secolului al XXI-lea.

Marile provocări aflate în fața unei abordări reduționiste în deceniile ulterioare ale secolului al XXI-lea vor fi de două tipuri: aplicarea acestei abordări la stările de boală și capacitatea ei de a contribui la analiza sistemelor cerebrale importante pentru cogniție.

Biologia moleculară a bolii

În ultimele două decenii am făcut progrese remarcabile în analizarea genelor cu rol important în bolile neurologice, în special în cele monogenice. Amploarea acestor progrese ne încurajează să credem că, în următorul deceniu, corpul neurologiei ar putea suferi o transformare (pentru o analiză vezi Cowan *et al.*, 1999). Prin contrast, progresele în înțelegerea bolilor poligenice complexe ce caracterizează psihiatria au fost sesizabil mai lente.

Analiza bolilor monogenice datează de la începutul secolului XX, însă a înregistrat o accelerare pronunțată în 1989, când Louis Kunkel și asociații lui au reușit să cloneze gena distrofiei musculare Duchenne și au descoperit că proteina pe care o codifică aceasta, *distrofina*, este omologă cu actinina α și cu spectrina, două proteine ale citoscheletului care se găsesc pe suprafața internă a membranei plasmatică a celulei musculare (Hoffman și Kunkel, 1989; Hoffman *et al.*, 1987). Kunkel și asociații săi au reușit să arate că, în formele grave de distrofie Duchenne, proteina distrofică (distrofina) lipsește complet, pe când într-o formă mai ușoară, distrofia Becker, proteina funcțională este prezentă, dar în cantități mult reduse. Kevin Campbell și colegii săi au extins semnificativ aceste studii arătând că distrofina este doar una dintre componentele unui complex mai vast de glicoproteine (*complexul distro-glicoproteic*) care asigură legătura dintre citoscheletul sarcoplasmei și matricea extracelulară (Straub și Campbell, 1997).

Un al doilea pas în analiza bolilor monogenice a fost făcut în 1993, când James Gusella, Nancy Wexler și colegii lor din Grupul de cercetare asupra bolii Huntington au izolat gena răspunzătoare de boala Huntington. Izolând-o, au descoperit că gena conține un șir lung de repetări ale codonului (trinucleotidei) CAG, ceea ce plasează această boală alături de alte câteva boli neurologice importante, alcătuind o nouă clasă de tulburări: *bolile cu secvență repetată de codon*. Această repetiție a fost întâlnită pentru prima oară la gena răspunzătoare de forma de retard mintal din sindromul cromozomului X fragil (Kremer *et al.*, 1991; Verkerk *et al.*, 1991). Ulterior s-a constatat că există repetiții similare în alte tulburări ereditare ale sistemului nervos. Tulburările cu codon repetitiv

constituie împreună cel mai mare grup de boli neurologice cu transmitere dominantă (pentru analize vezi Paulson și Fischbeck, 1996; Reddy și Housman, 1997; Ross, 1997). În funcție de natura repetițiilor, tulburările cu codon repetitiv pot fi împărțite în două grupuri: tipul I și tipul II (Paulson și Fischbeck, 1996).

În *tulburările de tipul I*, între care se numără boala Huntington, numărul repetițiilor codonului CAG nu depășește de regulă 90. Repetițiile se situează la nivelul regiunii codificatoare a genei, sunt codificate în lanțuri de poliglutamină și par să cauzeze boala printr-un mecanism al câștigului de funcție. Observația că repetițiile poliglutaminei formează straturi β alcătuite din șase până la opt reziduuri per catenă le-a sugerat lui Max Perutz și colegilor săi (1994) că repetițiile ar putea să acționeze ca un „fermoar” polar ce leagă și imobilizează alte copii ale aceleiași proteine sau ale altor proteine. Această imobilizare ar putea nu doar să împiedice proteina să funcționeze normal, ci și să formeze agregate mari ce ar putea fi toxice pentru celule. În cazul bolii Huntington, Perutz a postulat că acumularea de huntingtină la nivelul neuronilor ar putea duce la formarea de agregate proteice toxice, similare cu cele observate în boala Alzheimer sau în anumite tulburări ale prionilor. Studiile recente au dovedit într-adevăr existența unor astfel de agregate nucleare, deși încă nu s-a clarificat dacă agregatele reflectă cauza sau consecința bolii.

În *tulburările cu secvență repetată de codon de tipul II*, între care se numără sindromul X fragil, există repetiții în regiunea reglatoare netranslatată 5' sau 3' a genei, ducând la neexprimarea ARN-ului mesager și a proteinei. În sindromul X fragil, de exemplu, nu este exprimată proteina FMR1. Proteina în stare naturală conține situsuri de fixare a ARN-ului (Warren și Ashley, 1995), iar la un pacient cu retard sever, mutația nu se afla la nivelul regiunii reglatoare, ci la nivelul regiunii codificatoare. Aici, o singură mutație punctuală la nivelul unuia dintre situsurile de fixare a ARN-ului este suficientă pentru a cauza boala. Aceste tulburări se manifestă prin exprimarea atenuată sau chiar absentă a genei, iar boala nu este progresivă, ci rămâne aceeași de la bun început.

Totuși, chiar și în cazul acestor tulburări neurodegenerative monogenice, problema definirii bazei moleculare a bolii nu se oprește la identificarea genelor mutante. În mai multe forme de boli neurologice cu caracter ereditar, în special boala Parkinson și scleroza laterală amiotrofică (ALS sau boala Lou Gehrig), identificarea proteinei mutante izoforme încă nu a dus la înțelegerea mai clară a bazei celulare a bolii. Spre exemplu, înțelegerea faptului că mutațiile prin câștig de funcție la nivelul proteinei superoxid dismutază 1 (SOD1) se află la baza anumitor forme ereditare de ALS nu a revelat natura modificării funcției acestei proteine. În mod similar, identificarea formelor mutante de sinucleină

și proteine Parkin răspunzătoare de anumite cazuri ereditare ale bolii Parkinson nu a rezolvat problema modului în care formele modificate ale acestor proteine duc la degenerarea neuronilor dopaminergici de la nivelul mezencefalului. În plus, în aceste două tulburări și în boala Huntington, proteinele degenerate sunt exprimate la scară largă de aproape toți neuronii din sistemul nervos central, însă în fiecare boală sunt supuse degenerării clase foarte distincte de neuroni. Apariția de metode mai rafinate pentru traducerea informațiilor obținute prin secvenționarea genomului în informații biochimice cu privire la rolul anumitor proteine în modificarea unor clase individuale de neuroni, așa-numitele abordări proteomice, pare a fi foarte promițătoare în ce privește rezolvarea acestor chestiuni critice.

Dintre toate bolile mongenice, progresul cel mai spectaculos, poate, s-a înregistrat în elucidarea defectelor aflate la baza miotoniilor ereditare, a paraliziei periodice și a anumitor forme de epilepsie. S-a arătat că aceste defecte se găsesc la nivelul unuia sau al altuia dintre canalele ionice cu poartă de voltaj sau cu poartă de ligand de la nivelul mușchilor. Ca urmare, aceste tulburări sunt numite acum *canalopatii* — tulburări ale funcționării canalelor ionice (pentru analiză, vezi Brown, 1993; Cowan *et al.*, 1999; Ptáček, 1997, 1998). După cum se poate deduce din discuțiile noastre anterioare, progresele remarcabile în înțelegerea acestor boli pot fi atribuite în mod direct cunoștințelor vaste, deja disponibile, despre funcționarea canalelor ionice.

Spre exemplu, paralizia periodică hiperkalemică și paramiotonia congenitală, două canalopatii datorate tulburărilor de canal ionic rezultate în urma mutațiilor la nivelul subunității α a canalului de Na^+ , sunt cauzate de mai multe mutații dominante întru câțva diferite, care determină hiperactivitatea canalului de Na^+ prin modificarea mecanismelor de inactivare, fie modificând dependența de voltaj a activării Na^+ , fie încetinind asocierea între activare și inactivitate (pentru analize, vezi Brown, 1993; Ptáček *et al.*, 1997). După cum arătaseră deja studiile de fiziologie anterioare, inactivarea rapidă și completă a canalului de Na^+ este esențială pentru funcționarea fiziologică normală a celulelor nervoase și musculare (Catterall, 2000). Aceste mutații nu survin aleator, ci în trei regiuni specifice ale canalului: regiunea porții de inactivare, cea a receptorului porții de inactivare și cea a senzorului de voltaj, a căror importanță funcțională fusese dovedită de studiile biofizice și moleculare anterioare.

În contrast cu aceste boli monogenice particulare, identificarea bazei genetice a altor tulburări neurologice degenerative a fost mai lentă. Chiar și așa, s-au făcut recent progrese apreciabile în privința unor boli complexe, cum ar fi boala Alzheimer. Această boală debutează cu o pierdere izbitoare de memorie

și este caracterizată de o pierdere substanțială de neuroni la nivelul scoarței cerebrale, al hipocampului, al nucleului amigdalian și al nucleilor bazali (sursele principale de aferență colinergică spre cortex). La nivel celular, boala se distinge prin două leziuni: 1) există o depunere extracelulară de plăci neuritice, acestea fiind alcătuite în principal din β -amiloid ($\text{A}\beta$), o peptidă alcătuită din 42–43 aminoacizi; și 2) există o depunere intracelulară de ghemuri neurofibrilare; acestea sunt alcătuite de mase de perechi de filamente elicoidale alcătuite din proteina tau asociată microtubulilor. Au fost identificate trei gene asociate cu boala Alzheimer cu caracter ereditar: 1) gena ce codifică precursorul proteic β -amiloidului (PPA); 2) presenilina 1 și 3) presenilina 2.

Studiile de genetică moleculară asupra bolii Alzheimer ne-au oferit totodată primele informații cu privire la o genă ce modifică gravitatea unei boli degenerative. Diferitele alele ale genei apo E servesc drept punte între tulburările monogenice și complexitatea pe care este probabil să o întâlnim în tulburările poligenice. După cum au arătat pentru prima oară Alan Roses și colegii săi, o alelă a apolipoproteinei (apo E-4) constituie un factor de risc semnificativ pentru boala Alzheimer cu debut tardiv, acționând ca factor modificator dependent de doză al vârstei debutului (Strittmatter și Roses, 1996).

Descoperirile legate de apo E-4 constituie o rază de speranță pentru perspectiva înțelegerii sectoarelor, mult mai dificile, ale tulburărilor psihiatrice. În această privință, ritmul general al progresului a fost dezamăgitor, din două motive. În primul rând, bolile psihiatrice, cum ar fi schizofrenia, depresia, tulburarea bipolară și stările de anxietate, tind să fie tulburări complexe, poligenice. În al doilea rând, neurologia reușise chiar și înaintea apariției geneticii moleculare să localizeze tulburările neurologice principale la nivelul a diferite regiuni cerebrale. Despre substraturile anatomice ale majorității bolilor psihiatrice știm însă frustrant de puține. Așadar, avem mare nevoie de o neuropatologie fiabilă a tulburărilor psihice.

Probleme sistemice în studierea memoriei și a altor stări cognitive

După cum arată clar aceste argumente despre substraturile anatomice ale bolilor psihiatrice, neuroștiințele se confruntă, pe termen lung, cu probleme de înțelegere a aspectelor biologiei funcționării normale și a celei patologice, a căror complexitate depășește celula individuală și implică puterea computațională inerentă a sistemelor mari de celule, unice la nivelul creierului.

Spre exemplu, în cazul memoriei ne-am ocupat aici numai de mecanismele celulare și moleculare ale stocării mnezice, mecanisme ce par a fi comune, cel puțin parțial, memoriei declarative și celei nedeclarative. Dar în momentul de față știm foarte puține despre problemele sistemice mult mai complexe ale memoriei: cum participă diferitele formațiuni ale hipocampusului și ale lobului temporal median — subiculum, cortexul entorhinal, cortexul parahipocampic și cortexul peririnal — la stocarea mnezică nedeclarativă și cum sunt transferate la nivelul neocortexului, pentru consolidare finală, informațiile de la nivelul oricăreia dintre aceste regiuni. Nu știm nimic nici despre caracterul reactualizării amintirilor declarative, reamintire care necesită un efort conștient. După cum arată aceste argumente și cele ale secțiunilor următoare, problemele sistemice ale creierului vor cere mai mult decât o abordare „de jos în sus” a biologiei moleculare și biologiei dezvoltării; ele vor cere, de asemenea, abordările „de sus în jos” ale psihologiei cognitive, neurologiei și psihiatriei și, în sfârșit, vor cere un set de sinteze care să unească cele două tipuri de abordări.

Constituirea circuitelor neuronale

Obiectivul principal al studiilor de neurobiologie a dezvoltării a constat în clarificarea mecanismelor celulare și moleculare care înzestrează neuronii cu capacitatea de a forma conexiuni precise și selective cu partenerii lor sinaptici — o selectivitate aflată la baza funcționării corespunzătoare a acestor circuite la nivelul creierului matur. Încercările de a explica modalitatea de constituire a circuitelor neuronale s-au concentrat asupra a patru etape de dezvoltare succesive. Definite în linii mari, acestea sunt: specificarea tipurilor distincte de celule neuronale; creșterea dirijată a axonilor aflați în dezvoltare; selectarea partenerilor sinaptici corespunzători și, în sfârșit, rafinarea conexiunilor prin eliminarea anumitor neuroni, axoni și sinapse. În ultimii ani s-au înregistrat progrese uriașe în studierea acestor procese (Cowan *et al.*, 1997) și fiecare etapă s-a constituit într-o anumită măsură într-o disciplină experimentală de sine stătătoare.

În această secțiune a analizei începem prin a descrie unele dintre progresele majore înregistrate în înțelegerea evenimentelor care dirijează dezvoltarea conexiunilor neuronale, concentrându-ne în principal asupra descoperirilor celulare și moleculare din ultimele două decenii. În ciuda progreselor remarcabile însă, un gol formidabil continuă să separe studiile asupra circuitelor neuronale la nivelul dezvoltării și la cel funcțional. Mai mult chiar, în contextul

analizei de față este rezonabil să ne întrebăm dacă eforturile de a elucida mecanismele ce controlează dezvoltarea conexiunilor neuronale ne-au spus mare lucru despre funcțiile creierului matur. Și, în mod similar, merită să ne întrebăm dacă studiile asupra dezvoltării oferă perspective de a furniza astfel de revelații în viitorul previzibil. Discutând progresul studiilor asupra dezvoltării sistemului nervos, vom încerca să arătăm de ce există golul menționat și pe ce cale ar putea progresele tehnice recente în privința capacității de a manipula exprimarea genelor la neuronii aflați în dezvoltare să furnizeze noi strategii pentru studierea funcționării circuitelor complexe ale creierului matur. Pe această cale ar trebui să putem realiza legături mai strânse între studiile asupra dezvoltării și abordările de tip sistemic ale studierii circuitelor și funcțiilor neuronale.

Conturarea concepțiilor actuale cu privire la formarea conexiunilor neuronale

Perspectivile actuale asupra naturii etapelor complexe necesare pentru formarea circuitelor neuronale își au baza în numeroase discipline experimentale (Cowan, 1998). Începem prin a discuta, separat, progresele conceptuale în înțelegerea generării diversității tipurilor de celule neuronale, a controlării supraviețuirii neuronilor și a modului în care diferitele categorii de neuroni își formează căi și conexiuni selective.

Semnalizarea inductivă, exprimarea genelor și controlul identității neuronale

Generarea diversității neuronale reprezintă o particularizare extremă a problemei mai generale a stabilirii destinului celulelor embrionare — extremă în sensul că diversitatea tipurilor de celule neuronale, estimate a fi de ordinul câtorva sute (Stevens, 1998), o depășește mult pe cea de la nivelul altor țesuturi și organe. Chiar și așa, la fel ca în cazul altor tipuri de celule, se știe acum că destinul celulelor neuronale este stabilit prin interacțiunea a două categorii principale de factori. Prima categorie constă în moleculele de semnalizare de la suprafața celulei sau secretate, care sunt produse de regulă de grupuri localizate de celule embrionare cu rol de centre de organizare. Aceste semnale secretate influențează traiectul diferențierii celulelor învecinate prin activarea

exprimării unor factori determinanți intrinseci ai celulei. La rândul lor, acești factori determinanți dirijează exprimarea genelor efectoare din „aval”, care definesc proprietățile funcționale ulterioare ale neuronilor — în esență, identitatea acestora. Ca urmare, identificarea căilor ce corelează acțiunea factorilor secretați cu exprimarea și funcționarea factorilor determinanți intrinseci ai celulelor se află în centrul demersurilor de a afla cum ia ființă diversitatea neuronală.

Prima contribuție care a avut o influență profundă și durabilă asupra studiilor ulterioare în domeniul specificării destinului celulelor neuronale a fost experimentul asupra efectului „organizator” embrionar al lui Hans Spemann și Hilde Mangold, efectuat la începutul anilor 1920 (Spemann și Mangold, 1924). Spemann și Mangold au arătat că celulele naive ale ectodermului pot fi dirijate să genereze celule neuronale ca reacție la semnale secretate de celulele de la nivelul unei regiuni specializate a embrionului aflat în stadiul de gastrulă, denumită regiunea organizatoare. S-a arătat că celulele organizatoare transplantate și-au menținut destinul mezodermic normal, dar au putut să declanșeze o schimbare spectaculoasă a destinului celulelor-gazdă învecinate, determinând formarea unei a doua axe corporale care includea un sistem nervos duplicat, bine dezvoltat.

Descoperirile lui Spemann și Mangold au stimulat o căutare intensă, îndelungată și inițial lipsită de succes a identității factorilor de inducție neuronală relevanți. Principiile semnalizării inductive relevate de experimentul cu celule organizatoare au fost însă extinse la numeroase alte țesuturi, în parte prin studiile lui Clifford Grobstein, Norman Wessells și ale colegilor acestora, în anii 1950 și 1960 (vezi Wessells, 1977). În aceste studii s-a introdus folosirea analizelor *in vitro* pentru a se identifica sursele semnalelor inductive, însă tot nu s-a reușit revelarea naturii moleculare a semnalelor respective.

Abia în ultimul deceniu s-au înregistrat progrese semnificative în definirea identității acestor factori inductivi. Una dintre primele realizări în ce privește atribuirea unei identități moleculare unei activități inductive la un embrion vertebrat a avut loc la sfârșitul anilor 1980, prin studierea diferențierii mezodermului. O analiză *in vitro* a inducției mezodermice elaborată de Peter Nieuwkoop (vezi Jones și Smith, 1999; Nieuwkoop, 1997) a fost folosită de Jim Smith, Jonathan Cooke și colegii lor pentru a tria factorii candidați și pentru a purifica mediile de cultură tisulară condiționate cu activitate inductivă. Această căutare a dus în cele din urmă la identificarea membrilor din familia factorului de creștere a fibroblastelor și a factorului de creștere transformator β (TGF- β) ca factori semnalizatori inductori ai mezodermului (Smith, 1989).

În ultimul deceniu au fost folosite numeroase analize cu designuri de bază similare pentru identificarea factorilor inductivi candidați care dirijează formarea de țesut neuronal și specifică identitatea tipurilor de celule neuronale. Concepția predominantă asupra mecanismului inducției neuronale are în centru, în prezent, capacitatea mai multor factori secretați la nivelul regiunii organizatoare de a inhiba o cale de semnalizare mediată de membri ai familiei TGF- β de factori de creștere peptidici (vezi Harland și Gerhart, 1997). Rolul proteinelor TGF- β , atunci când nu sunt supuse la constrângeri de către semnalele de factură organizatoare, pare a fi cel de a promova dezvoltări epidermice, în detrimentul diferențierii neuronale. Constrângerea exercitată asupra semnalizării proteice corelate cu TGF- β pare să fie obținută în parte prin proteine produse de celulele organizatoare, cum ar fi nogina și cordina, care se leagă de proteinele de tip TGF- β secretate și inhibă funcționarea acestora. Alți posibili inductori neuronali ar putea să acționeze prin inhibarea exprimării genelor de tip TGF- β . Totuși, identitatea factorilor de inducție neuronală relevanți fiziologic și momentul inițierii neuronale rămân subiecte de dezbatere chiar și în prezent.

Au fost identificate și unele dintre moleculele implicate în specificarea identității subtipului neuronal, în special membre ale familiei TGF- β , a familiei factorului de creștere a fibroblastelor și a familiei genelor „hedgehog” („arici”) (Lumsden și Krumlauf, 1996; Tanabe și Jessell, 1996). Aceste proteine au roluri paralele în specificarea destinului celular la nivelul multor țesuturi în afară de cel neuronal. Ca urmare, mecanismele folosite pentru a induce și structura tipurile de celule neuronale par a fi fost cooptate dintre cele utilizate în stadii de dezvoltare anterioare pentru controlarea diferențierii altor celule și țesuturi. Unele dintre aceste semnale inductive par a fi capabile să specifice mai multe tipuri celulare distincte, prin acțiuni la diferite praguri de concentrație — conceptul de semnalizare prin gradient morfogenetic (Gurdon *et al.*, 1998; Wolpert, 1969). La nivelul sistemului nervos, de exemplu, semnalizarea realizată de proteinele de tip sonic din grupul hedgehog la diferite praguri de concentrație pare a fi suficientă pentru inducția mai multor categorii de neuroni în anumite poziții, de-a lungul axei dorso-ventrale a tubului neural (Briscoe și Ericson, 1999).

Înțelegerea faptului că pot fi generate numeroase tipuri de celule neuronale ca răspuns la acțiunile unui singur factor inductiv a subliniat și mai mult ideea că specificarea identității celulei depinde de profiluri distincte ale exprimării genelor la nivelul celulelor-țintă. Această specificitate a exprimării genelor poate fi obținută, în parte, prin diferențe la nivelul căilor de convertire a semnalelor inițiale, activate de un semnal inductor dat. Însă contribuția majoră la specificitate pare a fi constituită de exprimarea selectivă a diferitelor

gene-țintă la tipuri de celule cu istoric de dezvoltare diferit și, prin aceasta, cu reacții diferite la același factor inductiv.

Categoria principală de proteine cu roluri intrinseci celulei în stabilirea destinului neuronal sunt factorii de transcriere: proteine cu capacitatea de a interacționa direct sau indirect cu ADN-ul și de a regla astfel exprimarea genelor efectoare din „aval”. Conturarea rolului central al factorilor de transcriere ca factori determinanți ai identității neuronale își are originea în studii asupra formării tiparelor celulare în alte țesuturi decât cele neuronale și, în mod deosebit, în analiza genetică a formării de tipare la musculița de oțet, *Drosophila*. Studiile de pionierat ale lui Edward Lewis (1985) asupra controlării genetice a structurii corpului de *Drosophila* au dus la identificarea genelor din complexul *HOM-C*, ale cărui elemente controlează tiparele de țesuturi la nivelul domeniilor individuale ale structurii corporale de ansamblu. Lewis a mai arătat că dispunerea cromozomială liniară a genelor *HOM-C* se corelează cu domeniile de exprimare și funcționare a acestor gene în timpul dezvoltării organismului *Drosophila*. Ulterior, Christine Nüsslein-Vollhard și Eric Wieschaus (1980) au efectuat o serie sistematică de screeninguri în vederea identificării defectelor de constituire a tiparelor embrionare și au identificat o gamă impresionantă de gene ce controlează etapele succesive ale elaborării planului corporal embrionar timpuriu. Genele definite de aceste analize de triaj simple, dar informative au putut fi ordonate în grupuri ierarhice, membrele fiecărui grup de gene controlând tiparele embrionare la un nivel tot mai fin de rezoluție (vezi St. Johnston și Nüsslein-Vollhard, 1992).

Progresele în domeniul tehnologiei ADN-ului recombinant au permis clonarea și caracterizarea structurală a genelor *HOM-C* și a genelor ce controlează planul corporal embrionar. S-a constatat că genele din complexul *HOM-C* codifică factori de transcriere ce au în comun o casetă de legare a ADN-ului alcătuită din 60 aminoacizi, numită „homeodomeniu” (McGinnis *et al.*, 1984; Scott și Weiner, 1984). S-a constatat că multe dintre genele ce controlează planul corporal embrionar la *Drosophila* codifică totodată factori de transcriere ai homeodomeniului și alți membri codificați ai altor clase de proteine de legare a ADN-ului. Rezultatul multor alte analize de triaj genetic suplimentare care au urmărit factorii determinanți ai destinului celulelor nervoase la *Drosophila* și *C. elegans* a dus, în mod important, la identificarea proteinelor elementare helix-bucă-helix ca factori determinanți-cheie ai neurogenezei (Chan și Jan, 1999). Aceste screeninguri au întărit totodată ideea că tiparele cu specific celular ale exprimării factorilor de transcriere oferă un

mecanism principal de generare a diversității neuronale în timpul dezvoltării animalelor. 297

Clonarea genelor răspunzătoare de controlul dezvoltării la *Drosophila* și *C. elegans* a fost urmată în scurt timp de identificarea omoloagelor structurale ale acestor gene la organismele vertebrate, pe această cale dezvoltându-se un grad remarcabil și întru câțva neanticipat de conservare evolutivă a programelor de reglare a dezvoltării. Identificarea a peste 30 de familii diferite de factori de transcriere la vertebrate, fiecare familie cuprinzând de regulă zeci de membri individuali (vezi Bang și Goulding, 1996), a oferit o observație esențială cu caracter molecular în privința amplitudinii diversității celulelor nervoase în timpul dezvoltării vertebratelor. Între ei ies în evidență omologii proteinei cu homeodomeniu ai multor gene de *Drosophila*. S-a arătat că proteinele cu homeodomeniu la vertebrate sunt implicate în controlul tiparului neuronal regional, al identității neuronale, al găsirii traiectului axonal și al rafinării ramificațiilor axonale. Profilurile individuale sau combinatorice ale exprimării factorilor de transcriere ar putea permite în scurt timp distingerea a sute de subseturi neuronale embrionare.

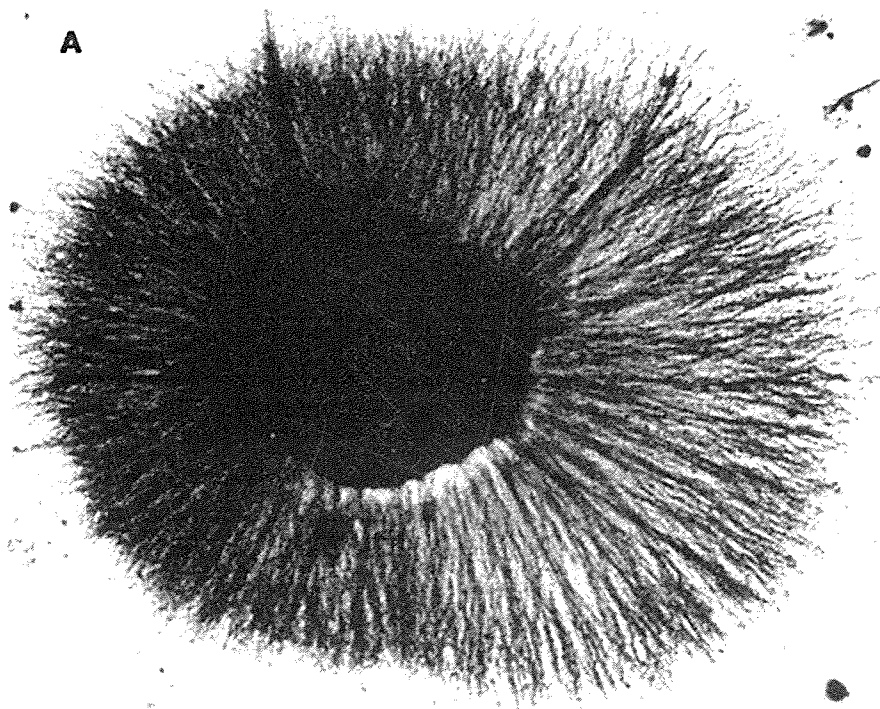
Studiile genetice pe șoareci și pe peștele-zebră au demonstrat că multe dintre aceste gene au roluri esențiale în stabilirea identității celulelor neuronale la nivelul cărora sunt exprimate. S-a demonstrat că, în multe cazuri, clasele de neuroni embrionari definite pe baza exprimărilor diferențiale ale factorilor de transcriere sunt relevante pentru tiparele de conectivitate ulterioare ale acestor neuroni. Datorită acestor progrese, problema definirii mecanismelor specificării destinului celular la nivelul sistemului nervos în dezvoltare poate fi redusă acum, în bună măsură, la problema identificării căii ce leagă un semnal inductiv timpuriu de profilul exprimării factorului de transcriere la nivelul unei anumite clase de neuroni postmitotici — o sarcină încă foarte dificilă, dar care nu mai e imposibilă.

Controlul supraviețuirii neuronilor

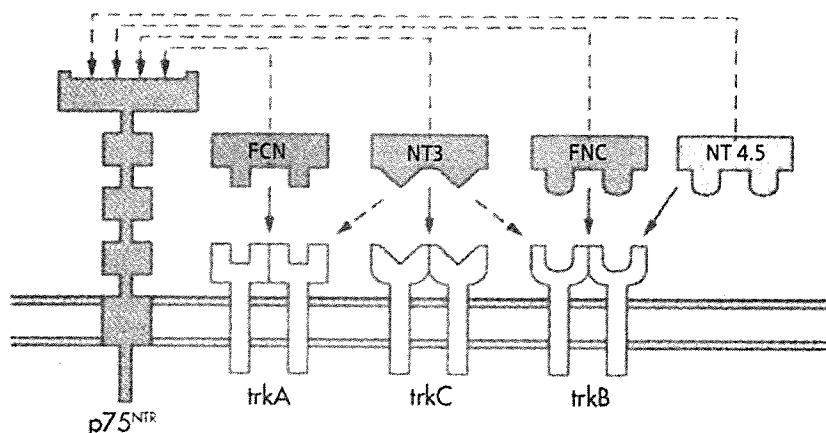
Tradiția embriologiei experimentale care a dus la identificarea căilor de semnalizare inductivă a avut un impact profund și asupra studiilor unui destin specializat, chiar dacă nedorit, al celulelor în dezvoltare: moartea acestora.

La nivelul sistemului nervos și, mai mult, al întregului embrion, numeroase celule sunt eliminate în mod normal printr-un proces al morții celulare. Recunoașterea acestei caracteristici remarcabile a dezvoltării își are originea

A



B Interacțiunile receptorilor de neurotrofină



în unele studii de embriologie privind influența celulelor-țintă asupra controlării numărului neuronilor. În anii 1930 și 1940, Samuel Detwiler, Viktor Hamburger și alții au arătat că numărul neuronilor senzoriali ai ganglionului-rădăcină dorsal al embrionilor amfibieni crește în urma transplantării unui mugure de membru suplimentar și scade în urma îndepărtării membrului-țintă (Detwiler, 1936). Inițial s-a crezut că reglarea dependentă de țintă a numărului neuronilor rezultă în urma unei modificări de proliferare și diferențiere a precursorilor neuronali. O concepție alternativă, radicală la acea vreme, avansată de Rita Levi-Montalcini și Viktor Hamburger în anii 1940, sugera că modificarea numărului de neuroni reflectă o influență a țintei asupra supraviețuirii neuronilor (Hamburger și Levi-Montalcini, 1949). Spre exemplu, circa jumătate din neuronii motorii generați la nivelul măduvei spinării la puiul de găină sunt destinați morții în timpul dezvoltării embrionare. Numărul celor care mor poate fi crescut prin îndepărtarea membrului-țintă și scăzut prin adăugarea unui membru suplimentar (Hamburger, 1975). Acum se știe că fenomenul supraproducției neuronale și al compensării acesteia prin moarte celulară are loc la aproape toate populațiile neuronale de la nivelul sistemului nervos central și al celui periferic (Oppenheim, 1981).

Descoperirile lui Levi-Montalcini și Hamburger au dus la formularea *ipotezei factorului neurotrofic*: ideea că supraviețuirea neuronilor depinde de factori nutritivi sau trofici esențiali, care sunt furnizați în cantități limitatoare de celule din mediul neuronului aflat în dezvoltare, deseori celulele-țintă ale acestuia (vezi Oppenheim, 1981). Această ipoteză i-a îndemnat pe Levi-Montalcini și

Figura 6-10. Factorii de creștere și receptorii lor.

(A) Acțiunile trofice ale factorului de creștere neuronală asupra neuronilor de la nivelul ganglionului-rădăcină dorsal. Fotomicrografii ale unui ganglion-rădăcină dorsal de la un embrion de pui de găină în vârstă de 7 zile care fusese cultivat într-un mediu suplimentat cu factor de creștere neuronală timp de 24 ore. Impregnare cu argint. Dezvoltarea extinsă a neuritelor nu se observă în absența factorului de creștere neuronală.

(B) Acțiunea neurotrofinelor depinde de interacțiunile cu receptorii trk ai tirozinkinazei. Neurotrofinele interacționează cu receptorii de tirozinkinază din clasa trk. Schema ilustrează interacțiunile membrilor familiei de neurotrofine cu proteine trk distincte. Interacțiunile puternice sunt ilustrate cu săgeți continue, iar interacțiunile mai slabe, cu săgeți întrerupte. În plus, toate neurotrofinele se leagă de un receptor de neurotrofine cu afinitate scăzută, $p75^{NTR}$.

Abrevieri: FCN = factor de creștere neuronală; NT = neurotrofină; FNC = factor neurotrofic cerebral.

Sursă: (A) Din studiile lui R. Levi-Montalcini; oferit de Asociația Americană pentru Progresul Științei. (B) Din Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T: *Principles of Neural Science*, ediția a patra. New York, McGraw-Hill, 2000.

B.C.U. M. E. N. P. S. C. I. I. A. S. I.
PSIHOTERAPIE - PSIHOTERAPIE

Stanley Cohen să încerce purificarea unei activități neurotrofice — un demers ambițios, dar care a dus în cele din urmă la identificarea factorului de creștere neuronală (FCN), primul factor de creștere peptidic și proteină a cărei existență oferea un sprijin extraordinar ipotezei factorului neurotrofic (Hamburger, 1993; Levi-Montalcini, 1966) (Figura 6-10A). Izolarea FCN a constituit o piatră de hotar în studierea factorilor de creștere și a motivat căutarea altor factori neurotrofici. Eforturile lui Hans Thoenen, Yves Barde și ale altora au arătat că FCN nu este decât membrul de avangardă al unei game largi de factori secretați care au capacitatea de a promova supraviețuirea neuronilor (Reichardt și Fariñas, 1997).

Clasa cea mai bine studiată de factori neurotrofici, în care se include și FCN, este cea a neurotrofinelor. Activitatea lui Mariano Barbacid, Luis Parada, Eric Shooter și a altora a arătat ulterior că activitatea de semnalizare a neurotrofinelor este mediată de interacțiunea acestor liganzi cu o clasă de receptori membranari de tirozinkinază, proteinele trk (vezi Reichardt și Fariñas, 1997) (Figura 6-10B). Factorul de creștere neuronală interacționează selectiv cu trkA, iar alte neurotrofine interacționează cu trkB și trkC. Între alte clase de proteine ce promovează supraviețuirea neuronilor se numără membri ai familiei FCT- β , citozinele corelate cu interleukina 6, factorii de creștere ai fibroblastelor și proteinele hedgehog (Pettmann și Henderson, 1998). Așadar, clasele de proteine secretate care au activități inductive în stadiile incipiente ale dezvoltării pot să acționeze și ulterior, pentru a controla supraviețuirea neuronilor. Inițial s-a crezut că factorii neurotrofici promovează supraviețuirea celulelor neuronale prin capacitatea de a stimula metabolismul celular. Dimpotrivă: acum se înțelege că acești factori acționează predominant prin suprimarea unui program latent de sinucidere celulară. Când nu este limitat prin semnalizarea factorului neurotrofic, acest traseu suicidal omoară celulele prin *apoptoză*, un proces caracterizat de contractarea celulei, condensarea cromatinei și, în cele din urmă, dezintegrarea celulei (Jacobson *et al.*, 1997; Pettmann și Henderson, 1998).

O descoperire-cheie cu privire la mecanismele biochimice ale acestui program endogen al morții celulare a reieșit din studiile genetice asupra morții celulare la *C. elegans* efectuate de Robert Horvitz și colegii săi (Hengartner și Horvitz, 1994; Metzstein *et al.*, 1998). Au fost ordonate peste 12 gene ale morții celulare (*ced*) pe un traiect ce controlează moartea celulară la *C. elegans*. Dintre acestea, două gene, *ced-3* și *ced-4*, au roluri esențiale. Este necesară funcționarea ambelor gene pentru moartea tuturor celulelor sortite în mod normal să moară prin apoptoză. O a treia genă-cheie, *ced-9*, are efect antagonic asupra activităților genelor *ced-3* și *ced-4*, protejând astfel celulele de moarte. În mod remarcabil,

acest traiect al morții este puternic conservat la celulele vertebratelor. Gena *ced-3* codifică la vertebrate o proteină strâns înrudită cu unele membre ale familiei caspazelor — proteaze de cisteină ce acționează ca efectori ai morții celulare prin degradarea unor proteine-țintă esențiale pentru viabilitatea celulelor. Gena *ced-4* codifică o proteină înrudită structural cu alt factor promotor al apoptozei la vertebrate, numit Apaf-1. Gena *ced-9* codifică o proteină înrudită structural și funcțional cu proteinele de tip Bcl-2, dintre care unele au de asemenea rolul de a proteja celulele vertebratelor de moartea prin apoptoză. Proteinele de tip Apaf par să promoveze procesarea și activarea caspazelor, în timp ce unele proteine de tip Bcl-2 interacționează cu Apaf-1/*ced-4* și, prin aceasta, inhibă procesarea și activarea caspazelor.

Aceste descoperiri au scos la iveală o cale biochimică esențială care reglează supraviețuirea celulelor și despre care se crede că servește drept țintă intracelulară pentru factorii neurotrofici. Importanța practică a acestei căi esențiale a morții celulare nu a fost trecută cu vederea. În prezent se caută la scară largă strategii farmacologice pentru inhibarea activării caspazei, încercându-se preîntâmpinarea morții neuronale prin apoptoză ce însoțește numeroase tulburări neurologice degenerative.

Prelungirile axonale și formarea conexiunilor selective

Încercările de a elucida modul de formare a conexiunilor neuronale selective la nivelul creierului aflat în dezvoltare au o proveniență întru câtva diferită. Studiile de electrofiziologie ale lui John Langley (1897), Charles Sherrington (1906) și ale altora la începutul secolului XX au revelat, așa cum am arătat anterior, selectivitatea surprinzătoare cu care funcționează circuitele neuronale mature și au oferit totodată indicii incipiente cum că și formarea lor ar putea să fie un proces selectiv. În paralel, studiile histologice asupra creierului în dezvoltare, cele mai hotărâtoare fiind cele efectuate de Ramón y Cajal (1911/1955), dar desfășurate și de mulți alții, au oferit imagini spectaculoase de neuroni embrionari surprinși în procesul de extindere a dendritelor și axonilor, aparent într-o manieră pronunțat stereotipă. Aceste descrieri anatomice de pionierat au furnizat dovezi indirecte, însă convingătoare că ansamblul conexiunilor neuronale este orchestrat într-o manieră foarte selectivă. La jumătatea secolului XX, numeroase observații elegante *in vivo* la organisme vertebrate simple au arătat că axonii aflați în dezvoltare se extind potrivit unui tipar foarte ușor de duplicat (vezi Speidel, 1933). Însă nici măcar aceste descoperiri nu au

dus la acceptarea generală a ideii că specificitatea vizibilă la conexiunile funcționale mature își are originea în creșterea selectivă a axonilor și în stabilirea selectivă a sinapselor.

O concepție alternativă, avansată cel mai convingător de Paul Weiss (1941) în anii 1930 și 1940 și denumită *ipoteza rezonanței*, susținea că creșterea axonilor și formarea sinapselor sunt evenimente în mare măsură aleatorii, cu prea puțină determinare intrinsecă. Susținătorii concepției rezonanței postulau în schimb că specificitatea circuitelor mature rezultă în mare măsură ca urmare a eliminării conexiunilor inadecvate funcțional, și doar într-un stadiu ulterior al dezvoltării. Această concepție extremă a devenit însă tot mai puțin justificabilă în lumina experimentelor efectuate de Roger Sperry, îndeosebi asupra formării proiecțiilor topografice la nivelul sistemului retinotectal al vertebratelor inferioare. Studiile lui Sperry au evidențiat un mare grad de precizie al ordinii topografice a prelungirilor axonale de la nivelul retinei către tectum în timpul dezvoltării normale și, mai mult, a dovedit că această specificitate topografică se păstrează după rotirea experimentală a țesutului tectal-țintă — situație în care păstrarea unei conexiuni adecvate din punct de vedere anatomic duce la un circuit neuronal defectuos din punct de vedere comportamental (Sperry, 1943; vezi Hunt și Cowan, 1990) (Figura 6-11). În cele două decenii care au urmat, consolidarea acestor prime descoperiri l-a determinat pe Sperry (1963) să formuleze, în anii 1960, ipoteza afinității chimice, o afirmație cu caracter general cum că explicația cea mai plauzibilă a selectivității manifeste în formarea conexiunilor aflate în dezvoltare este un sistem exact de împerechere a markerilor chimici ai partenerilor neuronalii presinaptici și postsinaptici.

Studiile lui Sperry au subliniat de asemenea utilitatea combinării manipulațiilor embriologice cu metodele de urmărire neuroanatomice pentru a cerceta specificitatea conectivității neuronale. Această direcție de studiu a fost lărgită în anii 1970 de Lynn Landmesser și colegii ei, pentru a demonstra specificitatea axonilor neuronilor motorii la embrionii de vertebrate (Lance-Jones și Landmesser, 1981), și de către Corey Goodman, Michael Bate și colegii lor în analize asupra caracterului stereotip al găsirii traseului axonal la embrionii de insecte (Bate, 1976; Thomas *et al.*, 1984). Astfel, la sfârșitul anilor 1970, dovezile celulare în sprijinul unui grad mare de determinare și selectivitate în procesul de creștere a axonului și de formare a sinapselor erau substanțiale, deși încă nu universal acceptate (vezi Easter *et al.*, 1985).

În anii 1980 și 1990, încercările de a clarifica și mai mult mecanismele celulare ale creșterii și dirijării axonilor s-au concentrat asupra reducerii aparentei complexități intrinseci a dezvoltării prelungirilor axonale la câteva modalități

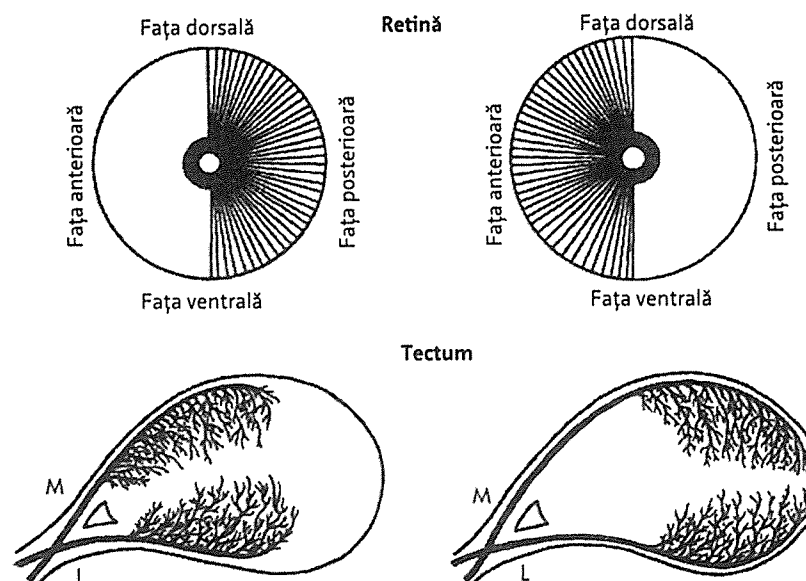


Figura 6-11. Demonstrația lui Sperry privind proiecțiile retinotectale cu specificitate topografică.

Dovezi anatomice în favoarea regenerării axonilor retinieni înspre locațiile terminale inițiale de la nivelul tectumului optic. Studiile lui Sperry au înfățișat tiparele de regenerare a fibrelor de la nivelul tractului optic și tectumului la peștișorul auriu în urma îndepărtării jumătății anterioare (stânga) sau posterioare (dreapta) a retinei. Nervul optic a fost retezat la momentul extirpării retinei. Traseul și punctul terminal ale axonilor regenerați au fost observate după câteva săptămâni, fiind vizualizate prin colorare cu argint. Axonii regenerați se opresc în regiunile corespunzătoare, în ciuda țesutului tectal suplimentar disponibil. *M* și *L* indică fasciculele mediane și laterale ale tractului optic.

Sursă: Adaptat după Attardi și Sperry, 1963, conform ilustrării din Purves, D., Lichtman, J.W.: *Principles of Neural Development*. Sunderland, MA, Sinauer, 1985.

elementare de semnalizare din partea mediului și de reacție din partea conului de creștere (Goodman și Shatz, 1993). Ca primă aproximare, s-a avansat ipoteza că multitudinea de semnale ce se considera că există în mediul unui axon în creștere acționează pe una din două căi: 1) la distanță mare, prin secretarea de factori difuzabili, sau 2) la distanță mică, prin factori celulari ancorați pe suprafața celulei sau extracelulari, asociați cu matricea. În plus, s-a argumentat că respectivele semnale la distanță lungă și scurtă acționează fie ca factori de atracție — factori locali ce permit creșterea axonului —, fie, în manieră complementară, ca factori de respingere — factori ce inhibă prelungirea axonului.

Epoca moleculară a creșterii și dirijării axonilor

Astăzi nu ne mai confruntăm cu o sărăcie de molecule acceptate ca factori reglatori ai creșterii și dirijării axonilor (vezi Tessier-Lavigne și Goodman, 1996). Acest corn al abundenței moleculare este produsul a două abordări experimentale principale: în cazul țesuturilor de vertebrate, purificarea biochimică a proteinelor ce promovează aderența celulară și creșterea axonului, iar în cazul *Drosophila* și *C. elegans*, aplicarea de analize genetice de triaj pentru a se identifica și caracteriza mutațiile ce perturbă tiparele prelungirilor axonale. În ultimul deceniu, aceste două abordări complementare au furnizat adesea informații convergente și au dus la compilarea unui catalog bogat de molecule cu roluri conservate în controlarea creșterii axonale la insecte, viermi și vertebrate.

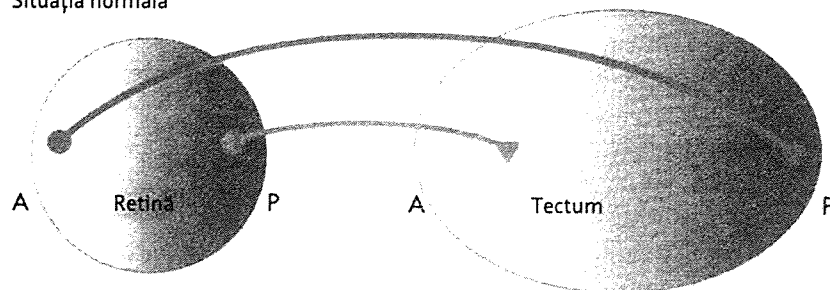
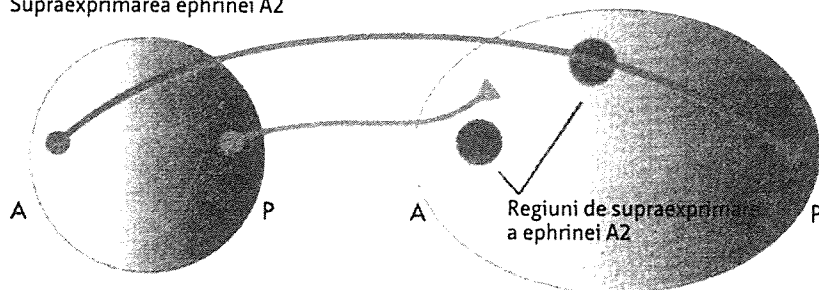
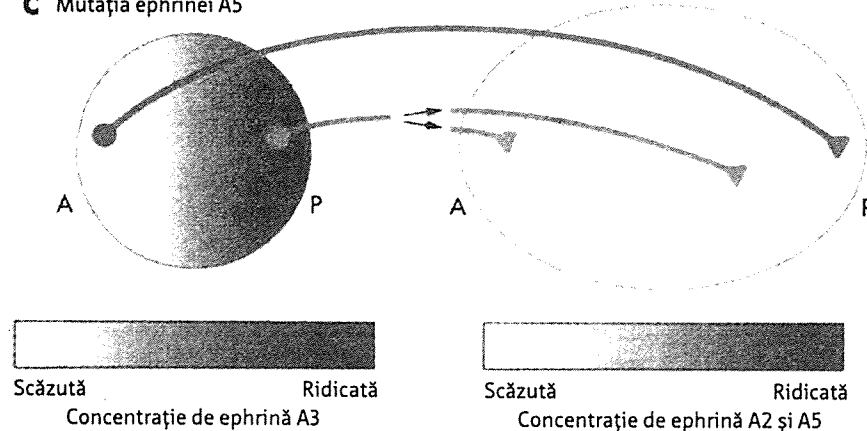
Un progres timpuriu în ce privește caracterizarea moleculară a proteinelor ce controlează creșterea axonilor a venit odată cu analiza biochimică a două forțe principale de aderență care leagă celulele neuronale, una independentă de calciu, iar cealaltă, dependentă de calciu (Brackenbury *et al.*, 1981). Designul analizelor pentru identificarea moleculelor de aderență neuronală bazat pe perturbarea mediată de anticorpi a aderenței celulare, realizat de Gerald Edelman, Urs Rutishauser și colegii lor a dus la purificarea NCAM, o moleculă homofilă principală de aderență moleculară independentă de calciu (Rutishauser *et al.*, 1982). Exprimarea la scară largă a NCAM a constituit inițial un argument împotriva ideii că această proteină joacă un rol în aspecte specifice ale recunoașterii neuronale. Descoperirea că NCAM îmbracă numeroase izoforme moleculare face să se mențină însă posibilitatea ca ea să aibă roluri mai specifice în recunoașterea celulelor și constituirea circuitelor neuronale (Edelman, 1983). Deși contribuția exactă a NCAM la creșterea axonilor și la formarea conexiunilor neuronale rămâne nesigură, izolarea ei a oferit o credibilitate importantă concepției potrivit căreia interacțiunile de aderență celulară la nivelul sistemului nervos pot fi înțelese în termeni moleculari. În plus, descoperirea că NCAM este o membră divergentă a superfamiliei domeniului imunoglobulinic (Barthels *et al.*, 1987) a adus studierea aderenței și recunoașterii celulelor neuronale în cadrul bine elaborat al recunoașterii celulelor și antigenilor la nivelul sistemului imunitar. De la descoperirea NCAM au fost

identificate peste 100 de proteine ale aderenței și recunoașterii neuronale la nivelul domeniului Ig (imunoglobulinic), deși rolul *in vivo* al majorității acestor proteine rămâne neclar (Brummendorf și Rathjen, 1996).

În paralel, studiile efectuate de Masatoshi Takeichi și colegii lui au izolat forța aderență principală dependentă de calciu ce leagă celulele la vertebrate: proteinele numite caderine (Takeichi, 1990). S-a demonstrat că acestea au roluri majore în interacțiunile de tip aderent dependente de calciu ale practic tuturor celulelor embrionului la vertebrate; de asemenea, caderinele au fost identificate la *Drosophila* și *C. elegans*. Dependența de calciu a funcționării caderinelor poate fi pusă pe seama unui domeniu esențial de legare a calciului, necesar pentru stabilitatea proteinei. Așa cum vom arăta mai jos, în prezent se știe că, asemeni proteinelor din domeniul Ig, caderinele reprezintă o familie foarte numeroasă.

Un al treilea sistem general de aderență caracterizat în anii 1980 a fost acela implicat în interacțiunea celulelor cu glicoproteinele matricei extracelulare. Până în momentul de față, studiile biochimice desfășurate de numeroase grupuri au identificat colagenii, fibronectinele și lamininele ca fiind componente glicoproteice aderente esențiale ale matricei extracelulare. Căutarea receptorilor celulari ai acestor glicoproteine diferite structural a convers cu identificarea integrinelor, o familie mare de proteine heterodimerice integrale ale membranei (Hynes, 1987; Ruoslahti, 1996). Integrinele au roluri importante în aderența matricei celulare la nivelul sistemului nervos central și în practic toate celelalte tipurile de țesuturi. Așadar, trei clase principale de proteine ale suprafeței membranare neuronale — proteinele cu domeniu Ig, caderinele și integrinele — par să ofere celulelor neuronale sistemele aderente majore necesare pentru creșterea axonilor; aceste proteine ar putea, de asemenea, să contribuie și la forme mai selective de recunoaștere neuronală.

Până în prezent au fost identificate numeroase alte proteine care sunt exprimate mai selectiv și par să aibă roluri specifice în creșterea axonilor. Spre exemplu, analizele de triaj genetic la *C. elegans* și analizele biochimice asupra factorilor reglatori ai creșterii axonale la vertebrate au convers spre caracterizarea netrinelor, o clasă mică de proteine secretate, cu activități axonale de atracție și respingere dependente de contextul celular (vezi Culotti și Merz, 1998). O convergență similară de analize biochimice și genetice a dus la izolarea clasei de factori inductori ai colapsului conului de creștere, ce cuprind semaforina/colapsina (Kolodkin, 1998), și la caracterizarea unei căi de semnalizare a fantei ce pare să aibă deopotrivă rolul de a respinge axonii și cel de a promova ramificarea lor (Guthrie, 1999). În mod independent, analizele *in vitro* cu scopul de a examina baza moleculară a distribuției topografice a prelungirilor

A Situația normală**B** Supraexprimarea ephrinei A2**C** Mutația ephrinei A5

307

retinotectale a culminat cu identificarea și caracterizarea ephrinelor: proteine de suprafață cu rol de liganzi pentru tirozinkinaze receptoare din clasa Eph (Drescher *et al.*, 1997). În prezent se consideră că semnalizarea prin ephrină și kinazephrină are un rol dominant în constituirea gradațiilor moleculare folosite pentru formarea hărților de proiecție la nivelul sistemului retinotectal și în alte regiuni ale sistemului nervos central (Figura 6-12) — corespunzând, poate, unora dintre markerii chimici compatibili postulați anterior de Sperry.

Cu fiecare dintre aceste descoperiri, vălurile ce acoperiseră anterior analiza moleculară a ghidajului axonilor au fost treptat îndepărtate. Ca urmare, acum putem începe să ne întrebăm, în mod realist, la nivel molecular, cum este dirijată ghidarea axonilor prin seturi dinamice de semnale moleculare care atrag sau resping creșterea axonilor în puncte succesive ale traseului lor către o țintă finală. În ciuda acestor progrese indiscutabile, multe aspecte ale logicii ghidajului axonilor rămân neclare. Dată fiind multitudinea de mesageri candidați despre care s-a dovedit că au roluri de atragere sau respingere, tot mai trebuie să înțelegem de ce sunt folosite seturi individuale de molecule în contexte celulare particulare. Există roluri unice și încă neînțelese, îndeplinite de o clasă de indicii de ghidaj, însă nu și de altele? Sau există pur și simplu un oportunism molecular? Altfel spus, pot fi atinse etape similare de găsire selectivă a traiectului axonal de către oricare dintre membrele unui grup mai mare de molecule de ghidaj, neînrudite structural?

Figura 6-12. Un rol al ephrinelor și al kinazephrinelor (EPH) în formarea hărții retinotectale.

(A) Membrele clasei de kinaze EPH a receptorilor de tirozinkinaze sunt distribuite în gradații progresive la nivelul retinei, iar unii dintre liganzii lor, ephrinele, sunt distribuiți în gradații progresive la nivelul tectumului optic. S-a avansat ipoteza că aceste două gradații moleculare reglează topografia retinotectală prin legarea ephrinelor de kinaze și inhibarea ulterioară a creșterii axonale. Nivelurile de ephrină A2 și ephrină A5 sunt mai mari în tectumul posterior decât în cel anterior și ar putea să contribuie, prin aceasta, la inhibarea extinderii axonilor retinieni posteriori, care au un conținut bogat de kinazephrină A3.

(B) Schemă ce prezintă consecințele exprimării ephrinei A2 în porțiuni ale tectumului optic al puiului de găină în care acest ligand este prezent în mod normal în concentrație scăzută. Axonii retinieni posteriori evită zonele de supraexprimare a ephrinei A2 și se opresc în poziții anormale. Prin contrast, axonii retinieni anteriori, care cresc în mod normal în tectumul posterior bogat în ephrină, se comportă normal când întâlnesc excesul de ephrină A2.

(C) La șoarecii lipsiți de funcționarea ephrinei A5, unii axoni retinieni posteriori se opresc în regiuni nepotrivite ale tectumului.

Sursă: Din studiile lui O'Leary, Flanagan, Frisen, Barbacid și alții, rezumate în Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.: *Principles of Neural Science*, ediția a patra. New York, McGraw-Hill, 2000.

O cale de a clarifica aceste chestiuni va consta în analizarea căilor de conversie a semnalelor declanșate la nivelul conurilor de creștere prin activarea receptorilor pentru semnalele de ghidaj. Studiile de acest fel au început deja să ducă la clasificarea moleculară a căilor de semnalizare biochimice și a modulatorilor acestora la nivelul conului de creștere (Mueller, 1999). Ele au furnizat totodată dovezi spectaculoase *in vitro* cum că se pot obține modificări ale capacității unui con de creștere de a percepe un semnal extrinsec ca fiind factor de atracție sau de respingere prin modificarea nivelului ambiental de activitate a nucleotidelor ciclice. Așadar, ducerea mai departe a analizei mecanismelor de conversie la nivelul conului de creștere ar putea să contribuie la clarificarea logicii subiacente a aparentei selectivități a acțiunii anumitor factori de creștere și ghidaj axonal. Altă chestiune esențială, însă insuficient clarificată, este identificarea factorilor de ghidaj care au realmente roluri instructive în dirijarea creșterii axonale și a celor care nu fac decât să furnizeze semnale permissive ce permit conurilor de creștere să reacționeze la alte semnale, mai importante.

Selectarea și rafinarea conexiunilor neuronale

Odată cu sosirea axonilor aflați în dezvoltare în apropierea poziției lor finale, conurile de creștere trebuie să selecteze celule-țintă specifice, cu care să formeze și să mențină conexiuni funcționale. Deși acest proces este esențial în constituirea proprietăților funcționale ulterioare ale circuitelor neuronale, cunoștințele despre baza moleculară a alegerii celulei neuronale-țintă rămân fragmentare. Așa cum am arătat mai sus, o chestiune recurentă a fost încercarea de a se stabili dacă formarea de conexiuni selective este produsul unor factori determinați pe cale genetică, factori ce specifică regulile conectivității într-o manieră precisă, sau dacă tiparul inițial al conexiunilor poate tolera un grad de imprecizie care este remediat ulterior prin eliminarea unor conexiuni și consolidarea altora (Cowan *et al.*, 1984; Shatz, 1997). Această a doua concepție constituie reparația, deși într-o formă mai restricționată și mai comprehensibilă, a ideilor formulate inițial de Weiss în anii 1940.

O concepție modernă general acceptată afirmă că și predeterminarea genetică a conexiunilor, și rafinarea lor dependentă de utilizare sunt factori importanți care contribuie la organizarea circuitelor mature. Totuși, este probabil ca aceste două seturi de factori să aibă contribuții ce variază considerabil în funcție de circuitul neuronal particular studiat. O posibilitate este ca acele circuite formate de timpuriu în evoluție sau în stadiile incipiente ale dezvoltării

unui organism, ca de exemplu circuitul reflexului monosinaptic spinal de extensie, să se constituie într-o manieră predominant independentă de activitate (Frank și Wenner, 1993). Prin contrast, circuitele corticale mai complexe, asociate cu procesarea informațiilor cognitive, care apar ulterior în decursul evoluției și al dezvoltării, ar putea să necesite o validare funcțională pentru constituirea tiparelor de conectivitate definitive (Shatz, 1997).

Studiile de pionierat efectuate de David Hubel și Torsten Wiesel în anii 1960 au oferit primele dovezi ale rolului activității neuronale vizuale în organizarea funcțională a cortexului vizual primar (Hubel și Wiesel, 1998). Hubel și Wiesel au privat de vedere un ochi timp de câteva săptămâni, într-o perioadă timpurie critică a vieții postnatale. După această procedură au observat că majoritatea neuronilor din stratul al patrulea al cortexului vizual primar puteau fi activați numai prin aferență de la ochiul care rămăsese deschis, revelându-se astfel o modificare însemnată a tiparului coloanelor de dominanță oculară la nivel cortical. La nivel anatomic, Simon LeVay, Michael Stryker și colegii lor au constatat că ramificațiile terminale ale axonilor neuronilor corpului geniculat lateral deservit de ochiul intact erau considerabil mai extinse decât cele deservite de ochiul acoperit (Antonini și Stryker, 1993a, 1993b; Hubel *et al.*, 1977). Numeroase studii ulterioare au confirmat rolul esențial al activității în formarea conexiunilor vizuale și au arătat, în plus, că tiparul temporal de activitate furnizat de cei doi ochi este un parametru important în constituirea coloanelor de dominanță oculară (Shatz, 1997). În condițiile în care aferența vizuală este furnizată ambilor ochi în manieră sincronă, formarea coloanelor de dominanță oculară este iarăși perturbată (Stryker și Harris, 1986). Împreună, aceste constatări au dus la concentrarea atenției asupra posibilelor mecanisme prin care starea de activitate a neuronilor corticali postsinaptici poate influența tiparul dezvoltării ramificațiilor fibrelor aferente presinaptice la pătrunderea acestora în cortex.

Un progres în rezolvarea acestei probleme a venit odată cu avansarea ipotezei că activarea subclasei NMDA a receptorilor de glutamat la neuronii postsinaptici poate fi implicată în segregarea normală a aferenței către centrii vizuali (Hofer și Constantine-Paton, 1994). Dezvoltându-se această idee, s-a afirmat că activarea mediată de receptorii NMDA a neuronilor corticali duce la eliberarea unui semnal retrograd dependent de activitate ce influențează creșterea și păstrarea ramurilor presinaptice și a terminațiilor nervoase. Au fost propuși mai mulți mediatorii candidați pentru un astfel de semnal retrograd, între care oxidul azotic și anumiți factori de creștere peptidici. S-a acordat multă atenție și testării posibilității ca eliberarea dependentă de activitate

a neurotrofinelor de către neuronii corticali să fie o etapă critică în constituirea proiecțiilor specifice fiecărui ochi la nivelul cortexului vizual. Această idee e sprijinită de demonstrația efectuată de Carla Shatz și colegii ei, în care injectarea locală de neurotrofine NT4 sau BDNF în cortexul aflat în dezvoltare împiedică segregarea coloanelor de dominanță oculară (Cabelli *et al.*, 1995). Defecte de dezvoltare similare sunt observate dacă domeniile de legare a liganzilor ale receptorilor de neurotrofine sunt introduse în cortex, probabil ca urmare a sechestrării neurotrofinelor endogene (Cabelli *et al.*, 1997). Așadar, o idee atrăgătoare, chiar dacă speculativă, este aceea că factorii neurotrofici — clase de proteine identificate inițial pe baza rolurilor lor decisive în promovarea supraviețuirii neuronilor — au roluri ulterioare, mai subtile, în modelarea conexiunilor neuronale la nivelul SNC la mamifere.

Deși rolul esențial al activității în formarea circuitelor neuronale la nivelul sistemului vizual și al multor alte regiuni ale SNC este bine stabilit, natura exactă a contribuției sale este puțin neclară. Informațiile codificate de tipare de activitate ar putea fi suficiente pentru a dirija anumite conexiuni. Rămâne posibil însă ca pentru numeroase circuite neuronale să fie necesar doar un nivel de activitate elementar, însă fără tipare anumite. Potrivit acestei concepții, activitatea ar putea să le permită pur și simplu neuronilor să răspundă la alte semnale cu roluri mai directe în controlarea conexiunilor selective sau ar putea să permită menținerea conexiunilor formate în stadii anterioare și prin mecanisme separate. Unele dovezi ce sprijină această din urmă concepție au venit din studiile efectuate de Michael Stryker și colegii săi asupra rolului activității vizuale în formarea coloanelor de orientare și de dominanță oculară la nivelul cortexului vizual aflat în dezvoltare (Crair *et al.*, 1998). Așadar, activitatea neuronală ar putea să-și exercite influența într-o mare măsură prin consolidarea conexiunilor care au fost constituite anterior, prin mecanisme la a căror bază se află recunoașterea moleculară între neuronii aferenți și celulele lor corticale-țintă (vezi Crowley și Katz, 1999; Weliky și Katz, 1999).

Definirea contribuțiilor relative ale factorilor ce țin de activitatea declanșată senzorial și ale celor determinați genetic rămâne dificilă, în primul rând fiindcă baza moleculară a recunoașterii țintei la nivelul oricărui circuit este deocamdată necunoscută și în al doilea rând deoarece căile prin care activitatea modifică conectivitatea sunt prost înțelese. Ca urmare, progresul în clarificarea acestor chestiuni va necesita informații suplimentare cu privire la moleculele ce controlează specificitatea sinaptică. O caracteristică anticipată a moleculelor ce contribuie la selectarea conexiunilor neuronale este aceea a diversității moleculare (Serafini, 1999). Au fost identificate recent mai multe clase de

proteine ce prezintă o variabilitate moleculară neobișnuită și, deloc surprinzător, li s-a descoperit implicarea în formarea conexiunilor selective.

Așa cum am arătat mai sus, caderinele reprezintă o clasă bogată de proteine de recunoaștere ale suprafeței celulare. Diversitatea structurală a caderinelor poate fi sporită spectaculos printr-un proces în care un cluster de secvențe de gene de domeniu variabile, dispus cromozomial, este atașat la o secvență învecinată constantă (Wu și Maniatis, 1999). Mecanismul molecular folosit pentru a asambla astfel de caderine construite modular rămâne neclar, însă numărul acestor domenii variabile este ridicat, aducând numărul total anticipat al caderinelor la peste 100. Se știe că majoritatea caderinelor se exprimă la nivelul celulelor neuronale, iar studiile asupra tiparelor de exprimare ale caderinelor clasice au revelat o segregare izbitoare a caderinelor individuale în regiunile cerebrale interconectate funcțional (Takeichi *et al.*, 1997). În plus, caderinele sunt concentrate la nivelul membranelor presinaptice și postsinaptice alăturate ale sinapselor centrale (Shapiro și Colman, 1999). Deși interesantă, legătura între exprimarea selectivă a caderinelor și specificitatea conexiunilor sinaptice rămâne să fie demonstrată la nivel funcțional.

O a doua clasă de proteine cu potențial de variabilitate structurală considerabilă este cea a neurexinelor. Neurexinele sunt proteine de suprafață identificate inițial datorită interacțiunii lor cu neurotoxina α -latrotoxină (Missler și Südhof, 1998; Rudenko *et al.*, 1999). Analiza potențialului de îmbinare alternativă a genelor *neurexinelor* sugerează în principiu că pot fi generate circa 1 000 de izoforme ale proteinelor și se știe că cel puțin unele dintre aceste izoforme potențiale se exprimă la nivelul neuronilor centrali. În plus, a fost identificată o clasă de receptori ai neurexinelor, numită *neuroligine* (Song *et al.*, 1999). Și de această dată, însă, rămâne să se identifice un rol funcțional al interacțiunilor între neurexine și neuroligine în formarea sinapselor.

O a treia clasă foarte diversă de proteine neuronale de suprafață sunt receptorii odorifici cu șapte domenii care se exprimă la nivelul neuronilor senzoriali primari ai epiteliului olfactiv. La vertebrate au fost identificate până în prezent mai multe clase majore de receptori odorifici sau ai feromonilor și se crede că, în total, această clasă de receptori este codificată de peste 1 000 de gene distincte (Axel, 1995; Buck și Axel, 1991). Foarte probabil, această diversitate genetică se află la baza remarcabilei capacități discriminative a analizatorului olfactiv la mamifere. Manipularea creativă a secvențelor reglatoare ale genelor receptorilor odorifici pentru a cartografia proiecțiile la nivel central ale neuronilor senzoriali olfactivi, prin exprimarea genei reporter la șoareci transgenici, a dezvăluit totodată o convergență anatomică precisă a axonilor

senzoriali prin exprimarea genelor receptoare comune la nivelul glomerulilor-țintă individuali ai bulbului olfactiv (Mombaerts *et al.*, 1996). Această descoperire ridică întrebarea suplimentară referitoare la mecanismele ce dirijează țintirea glomerulilor individuali de către axonii senzoriali. În mod izbitor, manipularea tiparului de exprimare a genelor individuale ale receptorilor odorifici la șoareci transgenici duce la o modificare predictibilă a tiparului de proiecție centrală a axonilor senzoriali olfactivi (Wang *et al.*, 1998). O implicație interesantă a acestor constatări este aceea că receptorii senzoriali olfactivi acționează nu doar în discriminarea olfactivă periferică, ci și în țintirea axonilor, lucru care ar putea să furnizeze o legătură directă între proprietățile senzoriale receptive ale unui neuron și tiparul său de conectivitate centrală.

A stabili dacă una dintre aceste clase de proteine sau toate au roluri în formarea selectivă a sinapselor la nivelul sistemului nervos central (SNC) aflat în dezvoltare este un obiectiv cu o importanță de sine stătătoare; el ar putea, de asemenea, să constituie punctul de plecare al unei examinări mai riguroase a relației între activitatea neuronală, exprimarea genelor și conectivitatea sinaptică.

Totuși, este improbabil ca evenimentele ce inițiază formarea contactelor selective între partenerii presinaptici și postsinaptici să ofere suficiente informații spre a stabili proprietățile funcționale ale sinapselor, necesare pentru comunicarea neuronală eficientă. Se pare că un set separat de molecule și mecanisme promovează maturarea contactelor inițiale între neuron și ținta sa în structuri sinaptice specializate. Concepțiile actuale asupra acestui aspect al dezvoltării neuronale derivă în mare măsură din studiile asupra unei sinapse periferice, placa neuromotorie (Sanes și Lichtman, 1999). Aceste cercetări își au originea în numeroasele studii clasice de fiziologie asupra transmiterii sinaptice la nivelul plăcii neuromotorii. În particular, capacitatea de a măsura modificări dinamice ale tiparului de exprimare a receptorilor de ACh la suprafața fibrelor musculare pe măsura inervării lor (Fischbach *et al.*, 1978) a oferit numeroase informații cu privire la mecanismele celulare prin care axonul motor organizează programul complex al diferențierii postsinaptice necesare pentru transmiterea sinaptică eficientă. În anii 1980 au fost elaborate analize eficiente *in vivo* și *in vitro* pentru examinarea organizării sinaptice în condiții de denervare și reinervare musculară, aceste analize facilitând demersurile biochimice de a purifica factori de origine neuronală cu capacități de organizare sinaptică (McMahan, 1990; Sanes și Lichtman, 1999).

Aceste demersuri au culminat cu identificarea a două căi principale de semnalizare presinaptică și postsinaptică ce par să coordoneze numeroase

aspecte ale mecanismelor sinaptice la nivelul membranei musculare postsinaptice. Semnalele mediate de agrină, un proteoglican derivat din celula nervoasă și din cea musculară, prin receptorul său de tirozinkinază MuSK, au un rol esențial în gruparea receptorilor de ACh și, de asemenea, a altor proteine de la nivelul sinapsei, în locațiile postsinaptice situate într-o coordonare precisă cu zonele presinaptice specializate în eliberarea transmițătorului (vezi Kleiman și Reichardt, 1996; McMahan, 1990). Un al doilea set de factori derivați de la nivel nervos și muscular, neuregulinele, care transmit semnale prin intermediul receptorilor de tirozinkinază din clasa ErbB, par să controleze sinteza locală a genelor receptorilor de ACh la nivelul celulelor nervoase (vezi Sandrock *et al.*, 1997) și, poate, să dirijeze totodată inserarea locală de receptori proaspăt sintetizați în situsurile sinaptice.

Aceste succese spectaculoase ale cercetărilor moleculare au furnizat fundamentele unei înțelegeri cuprinzătoare a etapelor implicate în formarea și organizarea plăcilor neuromusculare. În ce măsură principiile care au reieșit din studierea acestei sinapse periferice se extind și la organizarea sinapselor centrale rămâne un element nesigur. Au existat totuși progrese considerabile în ultimii ani în ce privește definirea componentelor structurale ale mecanismelor de eliberare presinaptică la nivelul sinapselor centrale (Bock și Scheller, 1999) și a proteinelor ce concentrează receptori postsinaptici (Sheng și Pak, 1999). Pe baza informațiilor pe care le obținem în prezent, pare probabil să ajungem în scurt timp să cunoaștem identitatea semnalelor moleculare ce orchestrează maturarea sinapselor centrale; pe această cale vom ajunge să recunoaștem totodată principii ale organizării sinaptice centrale, similare cu cele care operează la nivelul plăcii neuromusculare.

Un viitor pentru studiile asupra dezvoltării neuronale

În ciuda progreselor spectaculoase din ultimele două decenii, câteva chestiuni importante, însă nerezolvate fac ca imaginea ansamblului conexiunilor sinaptice să fie neclară. Aceste probleme vor trebui abordate înainte de a putea pretinde că am ajuns la o înțelegere satisfăcătoare a ansamblului circuitelor neuronale.

O problemă izvorăște din studierea mecanismelor ce determină soarta celulelor nervoase și a mecanismelor ce controlează procesul axonal de găsiră a traseului și conectivitatea axonală în cadrul unor discipline în mare măsură separate. Date fiind numeroasele detalii disponibile cu privire la specificarea

destinului celulelor și la reglarea creșterii și dirijării axonului, încă nu este clar dacă și cum se intersectează codurile de transcriere ce controlează identitatea neuronală cu exprimarea moleculelor efectoare ce dirijează conectivitatea axonului. Spre exemplu, țintele genetice relevante ale factorilor de transcriere ce controlează primele etape ale identității neuronale au fost identificate doar în câteva cazuri. Mai mult chiar, o examinare superficială a tiparelor exprimării factorilor de transcriere și ale receptorilor axonali ai semnalelor de dirijare relevă puține puncte comune la nivel celular. Așadar, măsura în care exprimarea reglementată a genelor ce codifică receptorii semnalelor de dirijare axonală depinde de seturile de factori determinanți implicați în unele aspecte anterioare ale identității subtipului de celulă nervoasă rămâne neclară. Definirea setului complet de factori de transcriere ce specifică identitatea unui subtip individual de celulă nervoasă și succesiunea moleculară a interacțiunilor intercelulare ce ghidează axonul aceluiași neuron către ținta lui este o cale vădită, însă laborioasă de a rezolva această chestiune.

În mod similar, relația între exprimarea factorilor de transcriere și alte aspecte ulterioare ale fenotipului neuronal — de exemplu sinteza neurotransmițătorilor și sensibilitatea chimică — rămâne și ea neclară. În câteva cazuri, anumiți factori de transcriere specifici celulei au fost corelați cu exprimarea genelor ce controlează sinteza neurotransmițătorilor (vezi Goridis și Brunet, 1999). Chiar și așa, logica generală ce corelează identitatea transcripțională și exprimarea trăsăturii neuronale ce conferă proprietăți de semnalizare sinaptică specializate și conectivitate specializată rămâne obscură.

Presupunând, așa cum pare probabil, că aceste chestiuni pot fi rezolvate într-o manieră relativ rapidă, ce oferă viitorul pentru studiile asupra dezvoltării neuronale? În mod evident, vor exista variații interesante în ce privește strategiile folosite pentru a stabili conexiuni selective la nivelul unor diferite regiuni ale creierului aflat în dezvoltare și la nivelul unor diferite circuite. Documentarea acestor variații va oferi o înțelegere mai bogată și mai profundă a principiilor esențiale ale asamblării circuitelor neuronale. Însă reiterarea câtorva teme elementare în diferite regiuni cerebrale poate să întrețină entuziasmul în domeniu doar pentru scurtă vreme și, în orice caz, nu va oferi o punte teoretică vădită între studiile asupra dezvoltării și cele asupra funcționării circuitelor neuronale mature.

Aplicarea dezvoltării neuronale în studierea bolilor neurologice

Un sector viitor în care este probabil ca studiile asupra dezvoltării neuronale să aibă un impact semnificativ este aplicarea informațiilor fundamentale despre specificarea destinului celular și dirijarea axonilor la problemele ridicate de bolile neurologice degenerative și de leziunile traumatice ale sistemului nervos.

Așa cum am arătat mai sus, începem să obținem o descriere amănunțită a relației între semnalizarea inductivă și exprimarea factorilor de transcriere specifici celulei care definesc destinul respectivei celule. În unele cazuri, detaliile cu privire la aceste trasee au progresat într-atât, încât s-a arătat că anumiți factori de transcriere exprimați la nivelul câte unei singure clase de neuroni din SNC sunt suficienți pentru a dirija soarta subtipului neuronal într-o manieră în mare măsură independentă de istoria de dezvoltare anterioară a celulei precursoră (Tanabe *et al.*, 1998). Dacă așa stau lucrurile în cazul celor câteva clase de neuroni la care au fost studiate deosebit de bine căile de semnalizare inductivă, pare probabil să existe factori determinanți dedicați, similari, pentru multe alte clase de neuroni ai SNC. Identificarea respectivilor factori poate avea însemnătate în contextul numeroaselor încercări, aflate în curs de desfășurare, de identificare a celulelor neuronale precursoră și de dirijare a lor pe anumite cursuri ale neurogenezei (Doetsch *et al.*, 1999; Johansson *et al.*, 1999; Morrison *et al.*, 1999; Panchision *et al.*, 1998). Un rezultat al unor astfel de studii asupra dezvoltării ar putea fi, așadar, identificarea pe cale logică a strategiilor de reintroducere în SNC, *in vivo*, a celulelor neuronale precursoră limitate de destinul lor. În principiu, aceste progrese ar putea oferi potențialul unor tratamente mai eficiente de înlocuire celulară într-o gamă largă de tulburări neurologice degenerative.

În mod similar, este probabil ca bogăția de informații despre moleculele ce stimulează sau inhibă creșterea axonului să fie relevante pentru studiile asupra regenerării și reparării axonale. Studiile de pionierat ale lui Albert Aguayo și ale colegilor săi asupra capacității regenerative a neuronilor din SNC într-un mediu celular alcătuit din celule nervoase periferice, nu din SNC, au revelat potențialul de regenerare al neuronilor centrali (vezi Goldberg și Barres, 2000; Richardson *et al.*, 1997). Aceste studii au stimulat căutarea moleculelor ce se exprimă la nivelul celulelor SNC matur și care inhibă creșterea axonilor (vezi Tatagiba *et al.*, 1997) și a moleculelor ce se exprimă în perioada incipientă a dezvoltării și care au capacitatea de a promova creșterea axonilor neuronilor din SNC (Tessier-Lavigne și Goodman, 1996). Așadar, progresele în identificarea

316 factorilor promotori și inhibitori ai creșterii axonale ar putea să permită în cele din urmă efectuarea unor modificări raționale în mediul pe care trebuie să îl traverseze axonii din sistemul SNC matur aflați în regenerare. La fel de promițătoare sunt studiile ce urmăresc clarificarea căilor de convertire a semnalelor prin care axonii reacționează la aceste semnale din mediu. Elucidarea acestor căi ar putea să permită o manipulare mai generală a reacțiilor axonale — spre exemplu, insensibilizarea axonilor la clase largi de factori inhibitori sau hipersensibilizarea la numeroșii factori promotori distincți ai creșterii axonale. De asemenea, ar putea merita să ne întrebăm dacă există o bază moleculară comună a diferențelor mari în materie de capacitate regenerativă la diferitele specii de vertebrate, vizibile atât în regenerarea nervilor, cât și în cea a membrilor (vezi, de exemplu, Brookes, 1997).

Stabilirea unei legături între dezvoltarea și funcționarea circuitelor neuronale

O contribuție suplimentară și, poate, mai însemnată a studiului dezvoltării neuronale ar putea să apară dacă profităm de setul de informații disponibile în prezent în legătură cu exprimarea, specifică celulei, a genelor la nivelul neuronilor aflați în dezvoltare și cu ușurința cu care se poate realiza manipularea genetică la mamifere, în special la șoarece. Dispunând de aceste metode, ar putea fi posibil să modificăm funcția unor clase clar delimitate de neuroni la animalul adult și să analizăm schimbările rezultante apărute în funcționarea anumitor circuite neuronale.

O limitare inițială în aplicarea informațiilor despre exprimarea specifică subtipului neuronal a genelor în timpul dezvoltării este faptul că majoritatea acestor gene au o exprimare tranzitorie. Așadar, profilul temporal normal al exprimării genelor nu permite identificarea directă a relației între identitatea subtipului neuronal embrionar și proprietățile fiziologice ale aceluiași subseturi neuronale la adult. Această problemă poate fi depășită acum prin folosirea metodelor cu bază genetică de identificare a filiației. Spre exemplu, genele ce codifică enzime recombinaze derivate din levuri sau bacterii pot fi introduse în anumiți loci prin recombinare țintită (Dymecki, 1996; Schwenk *et al.*, 1998), pentru a genera linii de șoareci descendenți care pot fi apoi încrucișați cu alți șoareci modificați genetic, la care rearanjarea determinată de recombinază a ADN-ului duce la activarea ireversibilă a exprimării genei reporter în toate stadiile ulterioare ale vieții unui neuron (Lee *et al.*, 2000;

Zinyk *et al.*, 1998). Această metodologie relativ simplă oferă promisiunea imediată de a furniza o legătură directă între subseturi de neuroni definite în stadii embrionare și localizarea și identitatea funcțională a acestor neuroni la nivelul SNC matur.

Prin strângerea informațiilor de acest fel despre filiație, pot fi folosite variante ale acestei strategii de bază pentru a modifica funcția subseturilor neuronale în momente prestabilite. O metodă drastică de eliminare a funcției neuronale presupune activarea unor toxine într-o manieră specifică anumitor neuroni, sub control temporal strict (vezi, de exemplu, Grieshammer *et al.*, 1998; Watanabe *et al.*, 1998), aceasta permițând ablația fizică a unor populații predefinite de neuroni ai SNC cu o specificitate ce nu poate fi obținută prin metodele de lezare convenționale. Mai subtil, anumite populații de neuroni ar putea, în principiu, să fie activate sau inactivate în mod reversibil la animalul adult prin exprimarea reglementată temporal a canalelor ionice care modifică pragul excitabilității neuronului (Johns *et al.*, 1999). În plus, dezvoltarea tehnicii bazate pe șoarecii transgenici pentru transportarea transsinaptică anterogradă sau retrogradă a proteinelor-marker străine (Coen *et al.*, 1997; Yoshihara *et al.*, 1999) poate fi utilă în obținerea de noi informații despre conectivitatea neuronală la nivelul SNC, informații ce nu pot fi extrase cu ușurință prin alte metode de urmărire anatomice.

Pe această cale, informațiile moleculare tot mai detaliate care derivă din încercări de examinare a principiilor de asamblare a circuitelor neuronale în timpul dezvoltării ar trebui să aibă o aplicație clară în problemele principale ale neuroștiinței sistemelor, discutate în secțiunile următoare ale acestei analize. În prezent, aplicarea de rutină a acestor metodologii genetice este posibilă doar la șoarece și, ca urmare, rămâne de rezolvat problema corelării studiilor realizate pe mamifere inferioare cu informații obținute la primat și, în cazul ideal, la om. Chiar și așa, prin progresele în ce privește rezoluția metodelor de imagistică funcțională care vor fi descrise în această analiză și prin aplicarea acestor metode la mamifere mici, legătura între studiile pe șoareci și cele pe primat poate fi întărită. Când se va ajunge la acest rezultat, informațiile obținute prin studiile asupra dezvoltării circuitelor neuronale pot să dobândească un loc mai însemnat în repertoriul de strategii experimentale ce urmăresc să descifreze funcționarea acestor circuite în creierul adult.

Sistemele neuronale: de la neuron la percepție

Neuronii individuali care alcătuiesc creierul conlucrează în grupuri sau sisteme specializate, fiecare dintre acestea având o funcție distinctă. *Neuroștiința sistemelor* este studierea acestor sisteme neuronale, între care se includ cele implicate în văz, memorie și limbaj. Sistemele neuronale au o serie de proprietăți comune, nu în ultimul rând faptul că toate procesează informații de ordin superior despre mediul și nevoile biologice ale organismului. La om, aceste informații ajung deseori la nivelul conștiinței. Ca urmare, neuroștiința sistemelor pune un mare accent pe descoperirea structurilor și evenimentelor neuronale asociate cu stadiile unei ierarhii a procesării informației. Cum sunt codificate informațiile (senzația), cum sunt interpretate pentru a li se conferi sens (percepția), cum sunt stocate sau modificate (învățarea și memoria), cum sunt folosite pentru a anticipa starea viitoare a mediului și consecințele acțiunii (luarea deciziilor/afectivitatea) și cum sunt folosite pentru a ghida comportamentul (controlul motor) și pentru a comunica (limbajul)? În secolul XX s-au făcut progrese remarcabile în înțelegerea acestor procese. Ascensiunea neuroștiinței moderne a sistemelor poate fi atribuită, în parte, convergenței a cinci subdiscipline-cheie, fiecare dintre ele contribuind cu progrese tehnice sau conceptuale majore.

Neuropsihologia: localizarea sursei biologice a funcționării psihice

Prima întrebare pe care ne-am putea-o pune despre un dispozitiv de procesare a informațiilor privește structura lui grosieră și relația între elementele structurale și funcțiile lor. Cea mai simplă cale de a aborda această întrebare — și abordarea care a rezistat cel mai bine la proba timpului — constă în observarea consecințelor comportamentale sau psihologice ale leziunilor localizate ale țesutului cerebral. Disciplina modernă a neuropsihologiei s-a întemeiat pe această abordare și se folosește atât de studii de caz clinice pe om — multe dintre ele apărute în primele decenii ale secolului XX ca urmare a leziunilor cerebrale suferite în război —, cât și de studii experimentale asupra efectelor distrugerii țintite a țesutului cerebral la animale. Pe aceste căi au fost deduse funcțiile anumitor regiuni cerebrale, cum ar fi cele implicate în senzație, percepție, memorie și limbaj.

Neuroanatomia: tiparele de conectivitate identifică stadiile procesării informațiilor

Disciplina neuroanatomiei, care a înflorit la începutul secolului XX, după adoptarea teoriei neuronului, și care a beneficiat de pe urma numeroaselor progrese tehnice ulterioare, a dezvăluit multe despre structura fină a componentelor creierului și despre modul în care sunt conectate între ele. Așa cum am văzut, una dintre primele și cele mai influente evoluții tehnice a fost descoperirea, de către Camillo Golgi, a unei metode pentru colorarea selectivă a neuronilor individuali, care permitea vizualizarea lor prin microscopia cu lumină. Prin astfel de metode a devenit posibilă folosirea diferențelor morfologice ale celulelor din diferite regiuni cerebrale ca markeri ai diversității funcționale. Această procedură, numită citoarhitectonică, a fost promovată energic în primele decenii ale secolului XX de anumiți Korbiniian Brodmann și Oscar și Cecile Vogt. Harta citoarhitectonică a cortexului uman realizată de Brodmann, care a fost publicată în anul 1909 și marca pozițiile a circa 50 de arii corticale distincte, le-a slujit drept ghid multor generații de oameni de știință și clinicieni și a fost catalizatorul a nenumărate studii asupra organizării corticale funcționale.

Probabil că rezultatul cel mai important al mijloacelor de identificare a neuronilor a fost însă posibilitatea de a urmări conexiunile dintre diferite regiuni cerebrale. În acest scop, tehnicile de marcare celulară au fost supuse la o foarte mare rafinare în ultimele trei decenii. De exemplu, în prezent pot fi injectate cu precizie mici cantități de substanțe fluorescente sau radioactive într-o anumită regiune cerebrală, fiind apoi detectate în alte regiuni, ceea ce constituie dovada conectării. Produsele urmăririi traseelor anatomice sunt diagramele de conectare ale sistemelor cerebrale principale, ale căror precizie și completitudine evoluează permanent și care au fost indispensabile pentru analiza fluxului informațiilor la nivelul creierului și pentru înțelegerea ierarhiei stadiilor de procesare.

Neurofiziologia: dezvoltarea reprezentărilor celulare ale lumii

Adoptarea doctrinei neuronului și recunoașterea proprietăților electrice ale țesutului nervos au deschis calea unei înțelegeri a informațiilor reprezentate de neuroni prin intermediul proprietăților lor electrice. În anii 1920, Edgar

Adrian a creat tehnici de amplificare și înregistrare a potențialelor electrice mici. Această nouă tehnologie le-a permis neurobiologilor să coreleze în mod direct un semnal neuronal cu un anumit eveniment, cum ar fi prezentarea unui stimul senzorial, și a devenit piatra de temelie a neuroștiinței sistemelor. În anii 1930, metodele de electrofiziologie erau deja suficient de rafinate pentru a permite efectuarea de înregistrări la nivelul neuronilor individuali. Procesarea senzorială și controlul motor au devenit obiective de studiu firești. Marile succese ale electrofiziologiei neuronilor singuri sunt cel mai vizibile în activitatea lui Vernon Mountcastle asupra sistemului somatosenzorial și a lui David Hubel și Torsten Wiesel asupra cortexului vizual; investigațiile lor, începând de la sfârșitul anilor 1950, ne-au influențat profund concepția despre relația între evenimentele neuronale și cele senzoriale.

Psihofizica: studierea obiectivă a comportamentului

Istoric vorbind, cuantificarea comportamentului a ținut de competența psihologiei experimentale, care s-a desprins în secolul al XIX-lea de vechile tradiții filosofice, pentru a deveni o disciplină științifică distinctă și o componentă-cheie a neuroștiinței moderne a sistemelor. Printre cei mai remarcabili pași ai acestei evoluții a fost crearea de către Gustav Fechner, fizician și filosof german, a unei metodologii științifice sistematice pentru evaluarea relației între comportament și stările interne. Lucrarea *Elemente de psihofizică* a lui Fechner, publicată în anul 1860, a întemeiat o „știință exactă a relației funcționale [...] dintre corp și psihic”, bazată pe premisa că relația între creier și percepție poate fi măsurată experimental ca relație între un stimul și senzația pe care o determină (Fechner, 1860/1966). În practică, psihofizica lui Fechner este aplicată variind o anumită dimensiune fizică — precum intensitatea sau lungimea de undă a luminii — a unui stimul senzorial și obținând de la un observator descrierea senzațiilor trăite. Pe această cale se poate identifica funcția care corelează dimensiunea fizică a stimulului cu o dimensiune senzorială internă, iar din această relație se deduc regulile după care este prelucrată informația senzorială.

Pe tot parcursul secolului XX, instrumentele psihofizicii au fost extrem de utile în identificarea strategiilor de procesare a informațiilor ce țin de sistemul cerebral senzorial, cel perceptiv și cel motor. Începând cu activitatea lui Mountcastle în anii 1960 (Mountcastle *et al.*, 1969), psihofizica a fost asociată adesea în mod direct cu metodele de electrofiziologie, obținându-se astfel

rezultate extraordinare în identificarea evenimentelor neuronale ce dau naștere la procese senzoriale și perceptive specifice. 321

Modelarea computațională: intuirea mecanismelor de procesare a informațiilor

Sistemele neuronale vaste, cum ar fi cel implicat în văz, combină și analizează semnalele pentru a le „interpreta” cauzele și a genera outputul corespunzător. Etapele logice ale acestor mecanisme neuronale au devenit accesibile pentru studierea cantitativă și teoretică. Obiectivul a fost extragerea de principii computaționale generice care să poată explica datele existente și să aibă valoare predictivă. Unele dintre primele demersuri de acest tip s-au ocupat de procesarea senzorială și motorie și s-au bazat pe tehnici și principii de inginerie proiectate pentru studierea sistemelor liniare simple. Unul dintre cele mai reușite exemple ale acestei abordări este investigarea de către Georg von Békésy (1960) a cohleei și a relației cu codificarea frecvenței sunetelor. Von Békésy a început prin a investiga tiparele de vibrație ale diferitelor componente ale urechii interne și relația acestor tipare cu caracteristicile undelor sonore. Pe baza acestor observații a conchis că acest sistem analizează sunetul printr-o descompunere liniară a frecvențelor — adică proprietățile mecanice ale cohleei permit componentelor de o anumită frecvență ale sunetelor să fie izolate în mod independent și detectate de epiteliul senzorial. S-au făcut progrese considerabile folosindu-se abordări teoretice similare pentru a înțelege etapele inițiale ale procesării vizuale și controlul mișcărilor oculare.

Multe niveluri de procesare ale sistemelor neuronale deviază de la formele de calcul liniare. Căutarea unor principii computaționale alternative, alimentată în parte de ascensiunea psihologiei cognitive în anii 1980 și de o bogăție fără precedent a datelor de fiziologie și anatomie, a dus la mai multe abordări noi, sofisticate teoretic, cum ar fi cele întruchipate de rețele neuronale (Rumelhart *et al.*, 1987). Aceste rețele funcționează pe baza principiului, plauzibil din punct de vedere biologic, că informațiile pot fi reprezentate într-o manieră distribuită la nivelul unei populații numeroase de „unități” sau neuroni reprezentați. În plus, aceste informații pot fi combinate în numeroase moduri diferite, pentru a se obține reprezentări celulare complexe, modificând pur și simplu tăria conexiunilor „sinaptice” dintre neuronii reprezentați.

Luată împreună, aceste cinci sectoare ale neuroștiințelor — neuropsihologia, neuroanatomia, neurofiziologia, psihofizica și modelarea computațională — constituie un arsenal experimental care a revelat deja, în linii mari, structura, mecanismele operaționale și funcțiile sistemelor neuronale mari, cum ar fi cele implicate în văz, memorie și limbaj. Deși gama succeselor este vastă și au fost descoperite numeroase principii generale ale organizării și funcționării sistemelor, analizatorul vizual a devenit modelul investigării experimentale și, ca urmare, este sectorul în care am ajuns la cea mai bună înțelegere.

Pregătirea terenului: primele explorări ale percepției vizuale și ale creierului

Două evenimente timpurii au prefigurat progresele extraordinare în înțelegerea funcției văzului care constituie acum o moștenire a secolului XX. Primul dintre ele a survenit în domeniul psihologiei experimentale. Hermann von Helmholtz (1860/1924) și Wilhelm Wundt (1902), doi dintre contemporanii din secolul al XIX-lea ai lui Fechner, au încercat să identifice calea pe care diferiți stimuli vizuali duc la experiențe subiective diferite. Metoda lor a constat inițial în observație și introspecție, dar ulterior au exploatat metodologia obiectivă a psihofizicii. Rezultatul durabil al acestor demersuri a fost o apreciere cantitativă a elementelor experienței vizuale — culoare, luminozitate, mișcare, distanță — și un prim set de idei cu privire la modul în care le-ar putea reprezenta creierul. Al doilea eveniment timpuriu a avut loc în domeniul neuropsihologiei. Cu dovezi experimentale tot mai numeroase privind localizarea funcțiilor la nivelul anumitor regiuni cerebrale, Hermann Munk (1881) și Edward Schafer (1888) au folosit la sfârșitul secolului al XIX-lea, separat, metoda ablației focale a țesutului cerebral pentru a identifica regiunile cerebrale ce deservește funcția văzului. Ei au descoperit că lobul occipital al scoarței cerebrale joacă un rol esențial în prelucrarea informațiilor vizuale.

Epoca de aur a electrofiziologiei neuronilor singolari

Poate cel mai mare progres tehnic în știința văzului a fost aplicarea metodelor de electrofiziologie apărute la sfârșitul anilor 1920 și 1930. Într-o serie de studii de pionierat demarate la începutul anilor 1930, Keefer Hartline a făcut

înregistrări la nivelul unor celule singulare ale ochiului crabului-potcoavă (*Limulus*) și a examinat relația între proprietățile stimulului senzorial aferent — care era în acest caz un mic fascicul luminos proiectat asupra ochiului — și reacția neuronală (adică frecvența potențialelor de acțiune). Prin aceste experimente (Hartline și Graham, 1932) și altele ulterioare, cu caracter similar, care au presupus înregistrări la nivelul unor axoni singolari ai nervului optic la broască (Hartline, 1938), Hartline a făcut două descoperiri importante. În primul rând, a constatat că neuronii individuali reacționează la lumină numai la nivelul unei regiuni bine definite răspunzătoare de percepția spațiului vizual, denumită de Hartline *câmpul receptor vizual*. Definit operațional, câmpul receptor este porțiunea epiteliului senzorial (stratul de celule fotoreceptoare, în cazul văzului) care, atunci când este stimulată, determină o schimbare în frecvența potențialelor de acțiune ale unui neuron dat. În termeni anatomici, câmpul receptor descrie toate celulele receptoare și ulterioare care converg asupra tiparului de descărcare al neuronului studiat și îl influențează. Conceptul de câmp receptor s-a dovedit un concept extrem de util și de general în neuroștiința sistemelor.

A doua mare descoperire a lui Hartline a fost că reacțiile vizuale la lumină depind de contrast. Mai concret, amplitudinea reacției neuronale la o lumină într-o regiune a spațiului vizual era maximă când în regiunea spațială adiacentă nu exista lumină. Așadar, în loc să transmită simplu prezența sau absența luminii, neuronii analizatorului vizual comunică informații despre structura spațială sau tiparul stimulului. Cum aceste observații concordă cu bine cunoscuta intensificare perceptivă a intensității luminii la granițele de contrast — exploatată secole la rând de pictorii care doreau să îmbunătățească gama intensităților luminoase percepute în picturile lor (Leonardo da Vinci, 1971) —, ele au fost adoptate ca posibil substrat fiziologic al experienței perceptive a intensității luminii.

Tradiția studiilor asupra procesării vizuale efectuate pe neuroni singolari a continuat în anii 1940 și 1950, cu mutarea accentului pe mamifere (fapt care a permis legături mai strânse cu percepția vizuală umană și care a fost posibil datorită progreselor tehnicilor de electrofiziologie). În 1953, Stephen Kuffler, discipol al lui Eccles și Katz, a examinat comportamentul neuronilor de la nivelul retinei pisicii. Kuffler s-a concentrat asupra celulelor ganglionare retiniene, celulele de output ale retinei, care transferă informațiile vizuale de la fotoreceptori, prin nervul optic, la nucleul geniculat lateral al talamusului și la alte formațiuni procesatoare de la nivelul SNC. Urmând modelul lui Hartline, Kuffler a descris caracteristicile reacției celulelor ganglionare prin

prisma proprietăților câmpului lor receptor. A descoperit că, în cazul celulelor ganglionare retiniene, câmpurile receptoare au formă rotundă și zone excitatoare și inhibitoare concentrice distincte, care le conferă sensibilitate maximă față de contrastul spațial. Pe baza arhitecturii proprietăților câmpurilor receptoare, Kuffler a împărțit aceste celule în două grupuri. O clasă de celule avea o zonă centrală excitatoare și o regiune înconjurătoare inhibitoare (celule „cu centru activ”), pe când celulele din cealaltă clasă aveau o regiune centrală inhibitoare și o regiune înconjurătoare excitatoare (celule „cu centru inactiv”).

Dincolo de retină: contururile vizuale sunt detectate de neuroni ai cortexului vizual primar

Experimentele de urmărire anatomică desfășurate în ultimele câteva decenii au arătat că outputurile retinei ajung la mai multe formațiuni cerebrale distincte. Una dintre cele mai mari proiecții merge de la retină până la nucleul geniculat lateral (LGN) al talamusului și continuă, prin *calea geniculo-striată*, până la *cortexul vizual primar*. Numită și *cortexul striat* sau *aria V1*, această din urmă stație de procesare se află la nivelul polului occipital al scoarței cerebrale și se știe, din primele studii de neurofiziologie făcute de Munk, Schafer, Gordon Holmes (1927) și alții, că este esențială pentru funcționarea vizuală normală.

Abordarea electrofiziologică introdusă în premieră de Kuffler în studiile asupra celulelor ganglionare ale retinei mamiferelor a fost dusă până la aceste stații de procesare superioare de doi dintre tinerii colegi ai lui Kuffler: David Hubel și Torsten Wiesel. La sfârșitul anilor 1950, Hubel și Wiesel au început să examineze proprietățile reactive ale neuronilor de la nivelul nucleului geniculat lateral la pisică și maimuță. S-a constatat că acești neuroni au proprietăți de tip concentric ale câmpului receptor, similare cu cele ale celulelor ganglionare retiniene. Prin contrast, Hubel și Wiesel (1959) au constatat că proprietățile reactive ale celulelor de la nivelul cortexului vizual principal și la pisică, și la maimuță sunt mult mai complicate. Celulele corticale nu puteau fi stimulate eficient prin simplele fascicule de lumină care s-au dovedit extrem de eficiente pentru retină și pentru nucleul geniculat lateral. Pentru a fi eficient, un stimul trebuia să aibă proprietăți liniare: cei mai buni stimuli erau liniile, dungile, dreptunghiurile și pătratele (Figura 6-16). Hubel și Wiesel au împărțit celulele corticale în două categorii, simple și complexe (pentru o analiză, vezi Hubel și Wiesel, 1977). Vom folosi celulele simple pentru a ilustra mai detaliat tipurile de selectivitate la stimuli (Figura 6-13).

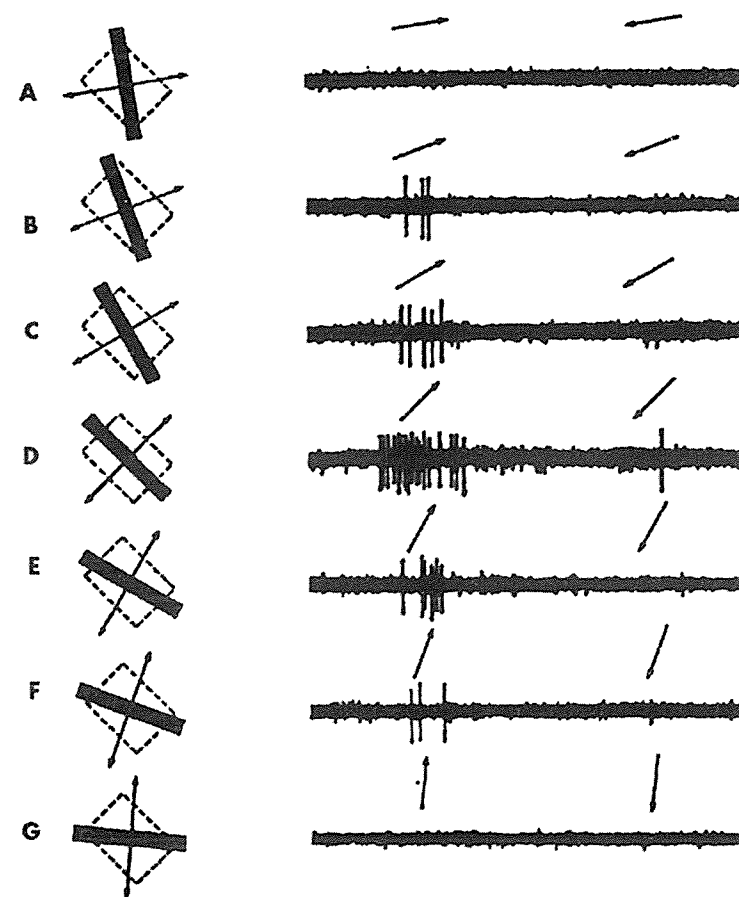
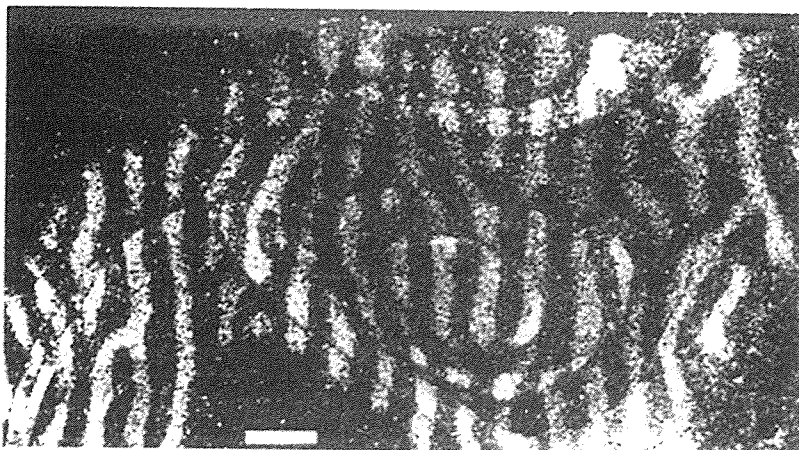
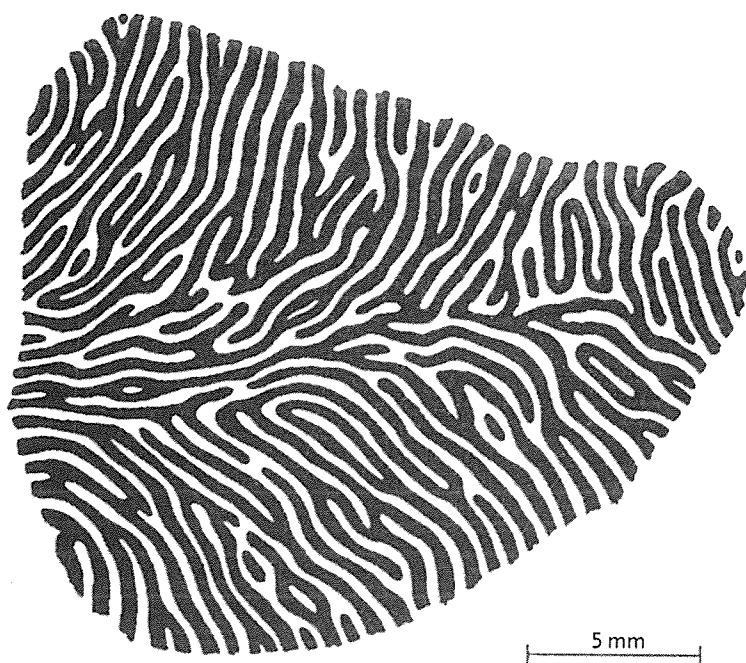


Figura 6-13. Selectivitatea neuronală a orientării, așa cum au observat-o pentru prima oară Hubel și Wiesel la cortexul vizual primar (aria V1) al unei maimuțe rhesus.

Câmpul receptor al celulei înregistrate este indicat prin dreptunghiuri punctate în coloana din stânga. Stimulul vizual prezentat maimuței consta într-o dungă de lumină care era plimbată încoace și încolo în câmpul receptor al celulei, în șapte orientări diferite (rândurile de la A la G). Direcțiile diferite ale mișcării folosite pentru fiecare orientare sunt indicate de săgețile mici. Urmele de activitate celulară înregistrate sunt prezentate în dreapta, axa orizontală reprezentând timpul (2 s/urmă), iar fiecare linie verticală reprezentând un potențial de acțiune. Acest neuron a reacționat cel mai puternic la o dungă de lumină orientată pe diagonală (stimulul D), mai ales când dunga se mișca prin câmpul receptor dinspre stânga jos spre dreapta sus. Neuroni cu astfel de proprietăți sunt frecvent întâlniți la nivelul cortexului vizual și descoperirea lor a revoluționat concepțiile privind bazele neuronale ale percepției vizuale.

Sursă: Din Hubel, D.H., Wiesel, T.N.: „Receptive Fields and Functional Architecture of Monkey Striate Cortex”. *The Journal of Physiology* 195: 215–243, 1968.

A Normal**B** Reconstituire: coloane normale ale dominanței oculare

Un câmp receptor tipic pentru o celulă simplă a cortexului vizual primar poate avea o arie excitatoare centrală dreptunghiulară, cu axa lungă orientată de la ora 12 la ora 6, încadrată de o parte și de alta de arii inhibitoare cu formă similară. Pentru acest tip de celulă corticală, stimulul excitator cel mai eficient este o dungă de lumină cu o anumită orientare a axei — în acest caz, de la ora 12 la ora 6 —, proiectată pe aria excitatoare centrală a câmpului receptor. Cum această zonă este încadrată de două arii inhibitoare dreptunghiulare, cel mai eficient stimul al inhibiției este unul care stimulează una dintre zonele inhibitoare încadratoare sau pe amândouă. O dungă de lumină orizontală sau oblică ar stimula și zone excitatoare, și zone inhibitoare și, ca urmare, ar fi relativ ineficientă. Așadar, un stimul care este foarte eficient dacă este proiectat vertical pe o arie dată a retinei, astfel încât să țintească aria excitatoare, ar deveni ineficient dacă ar fi așezat orizontal sau oblic. Alte celule aveau forme similare ale câmpului receptor, dar axe de orientare diferite (verticală sau oblică). Spre exemplu, cel mai eficient stimul pentru o celulă cu un câmp oblic ar fi o dungă de lumină mergând de la ora 10 la ora 4 sau de la ora 2 la ora 8 (Figura 6-13).

Cea mai interesantă trăsătură a celulelor corticale simple este faptul că sunt mult mai pretențioase în privința cerințelor față de stimuli decât celulele ganglionare retiniene sau cele ale nucleului geniculat lateral, necesitând o axă de orientare corespunzătoare. Ca să fie eficient pentru un ganglion retinian sau o celulă geniculată, un stimul trebuie să aibă doar forma corespunzătoare — în general circulară — și poziția corespunzătoare față de retină pentru a activa receptorii corespunzători de la nivelul retinei. Celulele corticale simple trebuie nu doar să reprezinte toate pozițiile retiniene și mai multe forme (linii, dungi,

Figura 6-14. Reprezentarea anatomică a coloanelor dominanței oculare în cortexul vizual al primatelor.

(A) Ochiul drept al unui adult normal a fost injectat cu prolină și fucoză marcate radioactiv. Această autoradiografie de câmp întunecat obținută după zece zile prezintă o secțiune tangențială a ariei 17 a emisferei drepte. Radioactivitatea poate fi văzută sub forma dungilor albe, care corespund terminațiilor axonale talamice din stratul 4 ce transmit aferența de la ochiul injectat. Dungile alternative întunecate prezintă poziția față de aferențele geniculate de la ochiul neinjectat.

(B) Reconstituirea coloanelor dominanței oculare din aria 17 a emisferei drepte, prezentând organizarea complexă a hărții.

Sursă: (A) Din Hubel, D.H., Wiesel, T.N., LeVay, S.: „Plasticity of Ocular Dominance Columns in the Monkey Striate Cortex”. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 287: 377–409, 1977. (B) Din LeVay, S., Wiesel, T.N., Hubel, D.H.: „The Development of Ocular Dominance Columns in Normal and Visually Deprived Monkeys”. *The Journal of Comparative Neurology* 191: 1–51, 1980.

dreptunghiuri), ci, în plus, pentru fiecare formă trebuie să reprezinte toate axele de orientare. Aceste descoperiri au oferit o primă revelație cu privire la motivul pentru care cortexul vizual (sau orice arie corticală) are nevoie de atât de multe celule pentru funcțiile sale normale. Celulele trebuie să reprezinte fiecare arie retiniană, pe toate axele de orientare, ca să extragă informațiile prezentate cortexului. Hubel și Wiesel au sugerat că explicația cea mai simplă a proprietăților reactive ale unei celule corticale cu câmp receptor simplu este aceea că ea este inervată de un set de celule geniculate care au proprietățile de centru activ și inactiv corespunzătoare și pozițiile retiniene corespunzătoare.

Mai există o trăsătură ce diferențiază celulele cortexului vizual primar de cele ale nucleului geniculat lateral. Neuronii nucleului geniculat lateral reacționează numai la stimularea unui ochi sau a celuilalt. La nivelul cortexului vizual primar începem să găsim celule care sunt activate prin stimularea oricăruia dintre ochi (Figura 6-14). Aceste celule oferă un substrat neuronal pentru integrarea informațiilor primite de la cei doi ochi. Proprietățile binoculare de acest tip sunt esențiale pentru folosirea semnalelor stereoscopice pentru vederea în relief la animale cum sunt primatele, cu ochii amplasați frontal.

Dincolo de V1: funcțiile specializate ale ariilor corticale vizuale superioare

Studiile de neuropsihologie desfășurate în cea mai mare parte a secolului trecut au arătat că deficitul de funcționare vizuală decurge din lezarea oricărei suprafețe mari — peste 30% la om — a scoarței cerebrale. În plus, tipul de deficit depinde de localizarea leziunii: leziunile de lob temporal determină deficiențe ale recunoașterii obiectelor (numite de Sigmund Freud „agnozii”) (pentru o analiză vezi Farah, 1995), pe când leziunile de lob parietal afectează folosirea informațiilor vizuale pentru acțiuni dirijate spațial (pentru o analiză vezi Mesulam, 1999). Aceste constatări inițiale au sugerat că proprietățile celulare complexe ale ariei V1 descoperite de Hubel și Wiesel sunt doar vârful aisbergului.

Sub impulsul acestei perspective, în anii 1970 s-a înregistrat o înmulțire spectaculoasă a studiilor de electrofiziologie și anatomie menite să exploreze organizarea *cortexului vizual extrastriat*, aflat dincolo de aria V1. Două grupuri — Semir Zeki; John Allman și John Kaas — au remarcat că neuronii extrastriați nu sunt doar extrem de eterogeni în ce privește proprietățile lor reactive, ci, mai mult, cortexul vizual extrastriat poate fi subîmpărțit cu acuratețe, pe baza acestor proprietăți, într-un număr mare de module distincte (pentru o analiză,

vezi Van Essen, 1985). În prezent se consideră că, la maimuțe, cortexul vizual este alcătuit din peste 30 de module de acest fel (Figura 6-16).

Aceste eforturi de a revela ordinea existentă în eterogenul cortex vizual erau o prelungire firească a concepției din secolul al XIX-lea privind localizarea funcției. Ele au fost totodată întărite de concepția computațională, avansată de teoreticianul David Marr (1982), potrivit căreia operațiile sistemelor mari (cum ar fi vederea) pot fi subîmpărțite și alocate modulelor specializate pe sarcini. Deocamdată se știe puține despre sarcinile „alocate” majorității ariilor vizuale extrastriate, însă există unele excepții ce merită remarcate. Un interes deosebit prezintă aria vizuală temporală mediană (MT), care pare a fi specializată pentru mișcare.

Aria MT se află în apropierea joncțiunii între lobul occipital, cel parietal și cel temporal și se știe că posedă o proporție mare de neuroni care reprezintă traiectoria unui stimul vizual în mișcare, ceea ce sugerează un rol important în procesarea vizuală a mișcării (pentru o analiză vezi Albright, 1993). Această idee a primit sprijinul a trei constatări corelate, făcute de William Newsome și colegii lui, constatări ce sugerează o legătură causală între activitatea neuronilor MT și mișcarea percepută. În primul experiment, Newsome și colegii săi au constatat că distrugerea focală a ariei MT la maimuțe duce la imposibilitatea perceperii vizuale a mișcării, ceea ce demonstrează că MT este *necesară* pentru percepția mișcării (Newsome și Paré) (Figura 6-15). În al doilea experiment, Newsome și Anthony Movshon au obținut măsurători psihofizice ale capacității unei maimuțe de a discrimina direcția mișcării, simultan cu măsurători ale sensibilității la mișcare a neuronilor MT din creierul maimuței. Au constatat că sensibilitatea neuronilor individuali se corelează extrem de bine cu performanța la sarcina comportamentală, ceea ce demonstrează că informațiile privind direcția codificate de neuronii din MT sunt *suficiente* pentru a da seama de felul în care animalul apreciază acea mișcare (Newsome *et al.*, 1989). Newsome și colegii săi au raționat că, dacă această logică ar fi corectă, atunci ar fi posibilă alterarea percepției mișcării de către maimuță prin modificarea artificială a ratei de descărcare a neuronilor din MT. Investigatorii au procedat întocmai într-un al treilea experiment. S-au folosit curenți electrice slabi pentru a stimula grupuri de neuroni sensibili la una și aceeași direcție de mișcare. În mod remarcabil, s-a constatat că acest lucru a prejudiciat evaluarea de către maimuță a direcției mișcării (Salzman *et al.*, 1990). Așadar, stimularea electrică de acest fel are efectul de a adăuga un semnal fix al mișcării la semnalul primit de MT de la retină. Aceste rezultate nu numai că sprijină ferm rolul

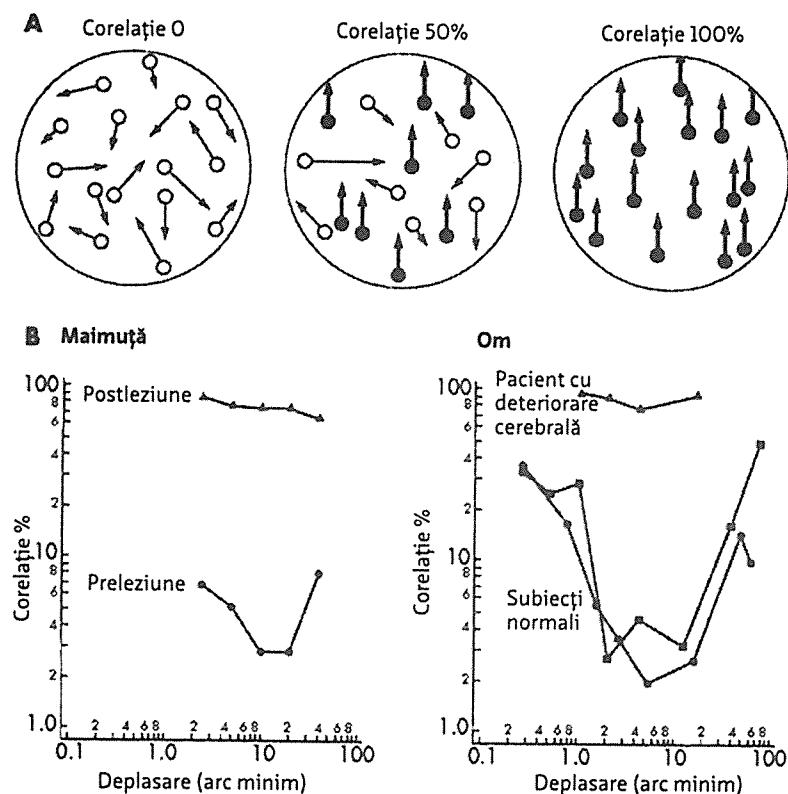


Figura 6-15. Implicarea ariei corticale MT în percepția vizuală a mișcării.

O maimuță cu o leziune la nivelul MT și un pacient om cu deteriorarea cortexului vizual extrastriat au deficite similare în perceperea mișcării.

(A) Imaginile folosite pentru a studia percepția mișcării. În imaginea din stânga nu există nicio corelație între direcțiile de mișcare ale punctelor și, ca urmare, nicio mișcare netă în imagine. În imaginea din dreapta, toate punctele se mișcă în aceeași direcție (corelație 100%). Un caz intermediar se află în centru; 50% din puncte se mișcă în aceeași direcție, iar restul de 50% se mișcă în direcții aleatoare (și sunt percepute drept zgomot adăugat la semnal).

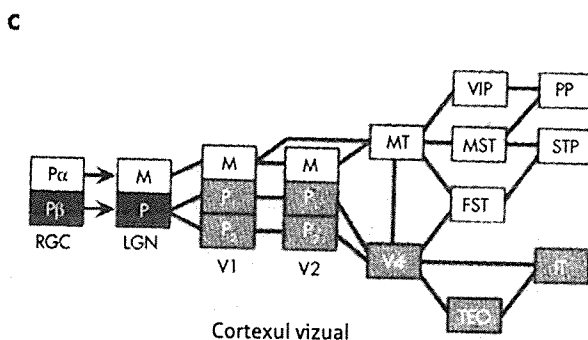
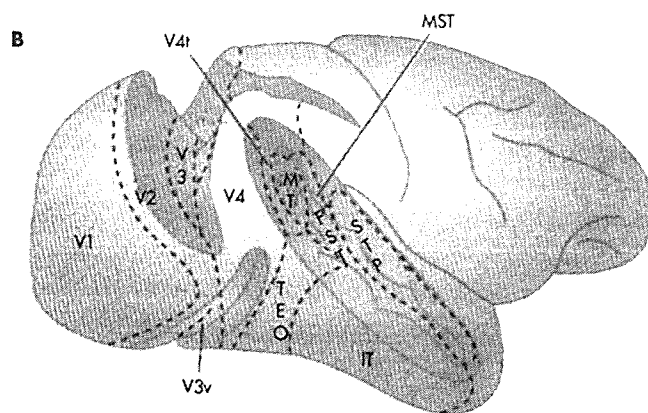
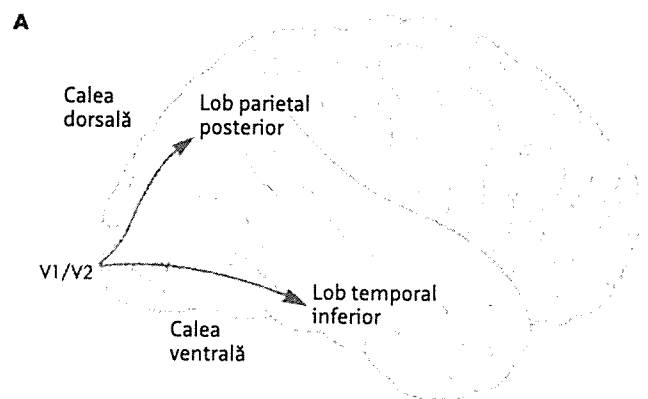
(B) Percepția mișcării vizuale la o maimuță înaintea unei leziuni a MT și după (stânga). Performanța unui subiect uman cu vătămare cerebrală bilaterală este comparată cu doi subiecți normali (dreapta). Ordonata graficului prezintă corelația procentuală a direcțiilor tuturor punctelor mișcătoare (ca în partea [A]) necesară pentru ca maimuța să aleagă direcția comună. Abscisa indică amploarea deplasării punctului și, așadar, gradul de mișcare aparentă. De remarcat asemănarea generală între performanța omului și cea a maimuței și efectul devastator al leziunilor corticale asupra acestei performanțe (Baker *et al.*, 1991; Pare, 1998).

Sursă: Din experimente efectuate de Newsome și alții, ilustrate în Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T: *Principles of Neural Science*, ediția a patra. New York, McGraw-Hill, 2000.

331 postulat al ariei MT în procesarea mișcării, ci, în plus, sugerează că deciziile perceptive pot fi bazate pe activitatea unor populații relativ restrânse de neuroni.

Detectarea trăsăturilor vizuale semnificative comportamental

Descoperirea inițială a faptului că neuronii vizuali integrează informații spațiale complexe a dus la speculații privind rolul acestor neuroni în detectarea trăsăturilor vizuale semnificative pentru comportament. Experimentele efectuate în anii 1950 de Horace Barlow (1953) și de Jerome Lettvin și Humberto Maturana au confirmat această concepție, arătând că celulele ganglionare ale retinei de broască reacționează optim la tiparele de lumină ce seamănă cu conturul corpului unei insecte și cu zborul acesteia (Lettvin *et al.*, 1959), insectele fiind, desigur, sursa principală de hrană pentru broască. Această descoperire a dus, în mod firesc, la ideea că celulele vizuale singulare sunt *detectoare de trăsături*. Potrivit acestei concepții, câmpurile receptoare ar putea să funcționeze ca niște matrițe înalt specializate pentru detectarea trăsăturilor semnificative („trăsături declanșatoare”) ale imaginii vizuale. Ideea a fost dezvoltată în anii 1960 de psihologul polonez Jerzy Konorski (1967), care a avansat ipoteza existenței „unităților gnozice” — reprezentări celulare ale unor trăsături vizuale, cum ar fi fețele, care îi transmit observatorului informații extrem de importante. Horace Barlow (1972) a exprimat păreri similare în ipoteza „celulei-cardinal”. Posibilitatea ca niște celule specializate pentru detectarea fețelor să existe la niveluri superioare de procesare a fost o prelungire logică a descoperirilor făcute de Hubel și Wiesel (1977), care au dovedit existența unor reprezentări celulare tot mai abstracte pe măsura înaintării în ierarhia stațiilor de procesare. În plus, ipoteza detectorului de trăsături sau a celulei-cardinal decurgea în mod firesc din mai multe decenii de cercetări de neurofiziologie care demonstau că lezarea lobului temporal inferior al scoarței cerebrale compromite capacitatea omului sau a maimuței de a identifica obiectele complexe (Farah, 1995; Gross, 1973). Cel mai important, lezarea unei mici subregiuni a acestei arii corticale la om duce la incapacitatea recunoașterii fețelor, sindrom numit *prosopagnozie*. Pacienții cu prosopagnozie sunt capabili să identifice o față drept față, pot să-i identifice elementele și chiar stările afective specifice exprimate de ea, dar sunt incapabili să identifice un anumit chip ca aparținând unei anumite persoane (Farah, 1995).



O serie de dovezi electrofiziologice convingătoare în sprijinul ipotezei detectorului de trăsături sau a celulei-cardinal a provenit din activitatea lui Charles Gross, începând de la sfârșitul anilor 1960. Folosind metodele instituite de Kuffler, Hubel și Wiesel și alții, Gross au descoperit la nivelul cortexului temporal inferior al maimuțelor celule care reacționează la anumite tipuri de stimuli complecși, cum ar fi mâinile și fețele (Gross *et al.*, 1969). În cazul celulelor care reacționează la imaginea mâinii, degetele individuale sunt deosebit de importante. În cazul celulelor care reacționează la fețe, imaginea frontală a feței este stimulul cel mai eficient pentru unele, iar vederea din lateral, pentru altele. Dacă unii neuroni reacționează preferențial la fețe, alții reacționează la expresiile faciale. Pare probabil ca aceste celule să contribuie în mod direct la experiența perceptivă încărcată de sens a recunoașterii fețelor.

Figura 6-16. Informațiile vizuale sunt procesate de căi corticale divergente.

Una dintre cele mai importante descoperiri ale secolului trecut în domeniul biologiei senzoriale constă în multiplicitatea ariilor scoarței cerebrale ce sunt implicate în percepția vizuală și în comportamentul dirijat de simțul vederii. Se consideră că aceste arii sunt specializate funcțional și organizate ierarhic în două fluxuri de procesare paralele.

(A) Imaginea este o vedere laterală a creierului maimuței rhesus, ilustrând aceste două căi majore, amândouă pornind de la V1, cortexul striat. Există un flux cortical dorsal („unde”), care urmează un traseu dorsal, până la cortexul parietal, și un flux cortical ventral („ce”), care urmează un traseu ventral, până la cortexul temporal.

(B) Imaginea ilustrează cortexul vizual primar (aria V1), situat la polul occipital (stânga); ariile vizuale „extrastriate” se prelungesc anterior (spre dreapta) și sunt etichetate cu abrevierile folosite în mod curent (vezi mai jos). Granițele indicate ale ariilor vizuale (liniile punctate) sunt aproximative. Unele scizuri au fost deschise parțial (regiunile umbrite) pentru a prezenta ariile vizuale aflate în interiorul acestor scizuri.

(C) Imaginea ilustrează unele dintre legăturile anatomice cunoscute între retină și cortexul vizual. Se știe că legăturile anatomice sunt reciproce, mai puțin în situațiile indicate de săgeți.

Abrevieri: FST = fundusul temporal superior; LGN = nucleul geniculat lateral al talamusului; M = subdiviziuni magnocelulare; MST = aria temporală medie superioară; MT = aria temporală medie; P1 și P2 = subdiviziuni parvocelulare; PP = cortexul parietal posterior; RGC = stratul celulelor ganglionare retiniene; STP = aria temporală superioară polisenzorială; VIP = aria ventrală intraparietală.

Sursă: Din Albright, T.D.: „Cortical Processing of Visual Motion”. *Review of Oculomotor Research* 5: 177–201, 1993. Folosit cu permisiunea Editurii Elsevier.

Principii generale de organizare și funcționare a analizatorului vizual

Ne-am ocupat aici doar de câteva elemente principale ale cercetărilor efectuate asupra analizatorului vizual în secolul XX. Moștenirea sa completă a dus la o serie de principii generale de organizare și funcționare a sistemului vizual, de care ne vom ocupa în cele ce urmează.

Analizatorul vizual este organizat ierarhic

O trăsătură constantă a analizatorului vizual este prezența stadiilor de procesare organizate ierarhic (Figura 6-16), prin care informațiile sunt reprezentate în forme tot mai complexe și mai abstracte (pentru o analiză, vezi Van Essen, 1985). Conform ipotezei avansate pentru prima oară de Hubel și Wiesel (1962), proprietățile existente la nivelul fiecărui stadiu rezultă în parte din convergența selectivă a informațiilor din stadiul anterior. Ierarhia începe cu celulele fotoreceptoare, care detectează prezența unui fascicul luminos proiectat asupra unei anumite părți a retinei. Fiecare celulă ganglionară retiniană — celulele eferente ale retinei — supraveghează activitatea celulelor bipolare retiniene, care, la rândul lor, supraveghează activitatea unui grup de receptori. Produsul acestei convergențe a informațiilor la nivelul retinei este o abstractizare simplă a intensității luminii, și anume o reprezentare a contrastului de luminanță. Un neuron din nucleul geniculat lateral supraveghează un grup de celule ganglionare retiniene, iar activitatea celulei geniculate semnalizează și ea contrastul de luminanță. O celulă simplă din cortexul vizual primar supraveghează o populație de neuroni geniculați, iar impulsurile declanșate de acea celulă simplă reflectă un nivel de abstractizare și mai înalt: prezența în imaginea vizuală a unui contur orientat. În stadiile succesive tot mai înalte de procesare, informațiile sunt combinate pentru a forma reprezentări cu complexitate tot mai mare, astfel încât, de exemplu, neuronii individuali de la nivelul căii procesării tiparelor vizuale codifică obiecte complexe, semnificative din punct de vedere comportamental, cum ar fi fețele.

Cât de departe ajunge această ierarhie? Există un grup de celule care controlează ierarhiile celulelor simple și ne face conștienți de tiparul întreg? Și, dacă așa stau lucrurile, există un grup situat și mai sus în ierarhie, care analizează combinațiile de tipare complexe când acestea intră în câmpul conștiinței noastre? Acestea sunt întrebări importante pentru viitorul neuroștiinței

sistemelor, de care ne vom ocupa mai jos, în discuția despre „unificarea” trăsăturilor vizuale și despre conștiință.

Analizatorul vizual este organizat în fluxuri de procesare paralele

Pe lângă ierarhia stadiilor de procesare, analizatorul vizual este organizat în fluxuri paralele (Figura 6-16). Aportul de informații de diferite tipuri este canalizat prin aceste fluxuri diferite, în așa fel încât outputul fiecărui flux îndeplinește o funcție unică. Acest tip de canalizare are loc la mai multe scale și la mai multe niveluri ierarhice (pentru o analiză, vezi Van Essen, 1985).

Unul dintre cele mai clare exemple de canalizare se produce la nivelul proiecției de la retină la nucleul geniculat lateral al talamusului și dincolo de acesta. Diferitele tipuri de celule ganglionare retiniene se proiectează selectiv pe trei subdiviziuni lamelare diferite ale nucleului geniculat lateral, numite stratul parvocelular, stratul magnocelular și stratul koniocelular. Se știe că fiecare dintre aceste subdiviziuni transmite un spectru unic de informații retiniene despre imagine și că păstrează respectivele informații într-o formă în mare măsură segregată, cel puțin până la nivelul cortexului vizual primar.

Dincolo de V1, proiecțiile anatomice ascendente dau naștere la două căi vizuale, fiecare dintre acestea fiind organizată ierarhic (Figura 6-16). O cale se prelungește dorsal, oprindu-se la nivelul lobului parietal, și include aria MT și ariile vizuale ale cortexului parietal posterior (Figura 6-16). O a doua cale se prelungește ventral, oprindu-se la nivelul lobului temporal, și include aria V4 și cortexul temporal inferior (pentru o analiză, vezi Felleman și Van Essen, 1991). Pe baza unui corpus vast de date neuropsihologice, Leslie Ungerleider și Mortimer Mishkin au conchis la începutul anilor 1980 că aceste două căi corticale îndeplinesc funcții diferite (Ungerleider și Mishkin, 1982). Astfel, pentru ariile corticale ale căii dorsale contează „unde” se află un obiect în spațiul vizual. Aceste arii reprezintă mișcarea, distanța și relațiile spațiale dintre suprafețele lumii vizuale și constituie o sursă esențială de informații pentru inițierea și dirijarea mișcărilor. Pentru ariile căii ventrale contează însă „ce” este un obiect. Aceste arii reprezintă informații despre forma și proprietățile suprafețelor vizuale, cum ar fi culoarea sau textura, și joacă roluri importante în recunoașterea obiectelor (pentru o analiză, vezi A.D. Milner și Goodale, 1995). Studiile de electrofiziologie asupra proprietăților reactive ale neuronilor din

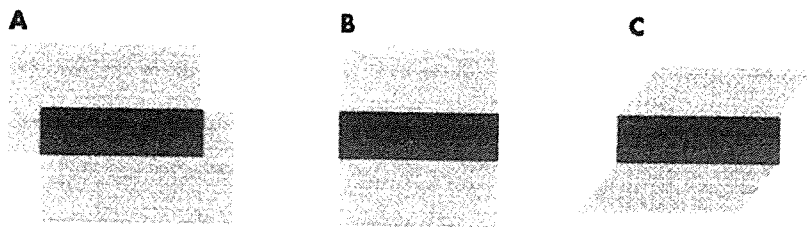


Figura 6-17. Influența contextului senzorial local asupra percepției vizuale.

Fiecare dintre cele trei imagini prezentate aici conține un dreptunghi orizontal, gri-închis. Deși dreptunghiurile sunt fizic identice, caracteristicile împrejmuitoare (contextele) diferă în cele trei imagini. Ca urmare, dreptunghiul este atribuit perceptiv unor cauze din mediu diferite în cele trei cazuri. În imaginea (A), dreptunghiul pare să rezulte din suprapunerea parțială a două suprafețe, dintre care una este transparentă (ex. o sticlă fumurie). În imaginea (B), dreptunghiul pare să rezulte dintr-o variație a factorului de reflexie al suprafeței (ex. o dungă vopsită pe o pânză mare, plană). În imaginea (C), dreptunghiul pare să rezulte din umbrirea parțială a unei suprafețe tridimensionale (adică variația unghiului suprafeței în raport cu sursa de lumină). Aceste interpretări perceptive foarte diferite constituie un argument în favoarea existenței unor reprezentări neuronale diferite ale dreptunghiului în fiecare din cele trei cazuri. Aceste reprezentări pot fi identificate în experimentele de neurofiziologie doar dacă se folosesc pentru stimularea vizuală semnalele contextuale corespunzătoare. Vezi textul pentru detalii.

Sursă: Oferit de T. Albright și colegii.

ariile căilor postulate pentru „unde” și „ce” au sprijinit această dihotomie funcțională (Figura 6-17).

Distincția „ce” versus „unde” continuă la nivelurile și mai înalte, la care informațiile vizuale sunt stocate în memorie, pentru a fi recuperate ulterior. Fluxul dorsal se proiectează într-o subdiviziune a cortexului frontal despre care se știe că este esențială pentru memoria vizuală spațială. Fluxul ventral se proiectează într-o altă subdiviziune a cortexului frontal, care deservește memoria utilă recunoașterii obiectelor.

Numeroase stadii ale procesării vizuale sunt organizate topografic

Spre sfârșitul secolului al XIX-lea, Hermann Munk (1881) a avansat, în parte pe baza efectelor observate ale leziunilor corticale, ipoteza că la nivelul cortexului vizual ar putea să existe o hartă spațială a suprafeței retinei. Această ipoteză a fost confirmată în anii 1910 de Gordon Holmes (1927), care a descoperit

o relație precisă între poziția leziunii la nivelul cortexului vizual uman și poziția la nivelul spațiului vizual în care sensibilitatea vizuală era pierdută. Dovezi și mai bune au venit în 1941 din activitatea lui Wade Marshall și Samuel Talbot, care au folosit tehnici de electrofiziologie grosieră pentru a demonstra o reprezentare topografică ordonată a spațiului vizual pe suprafața corticală, astfel că neuronii cu câmpuri receptoare adiacente în spațiu ocupă poziții adiacente la nivelul creierului (Talbot și Marshall, 1941). De atunci s-a descoperit că hărțile neuronale ale spațiului vizual sunt caracteristice pentru numeroase stadii ale procesării vizuale (pentru o analiză, vezi Van Essen, 1985). Aceste hărți ar putea să faciliteze calculele bazate pe comparații ale informațiilor vizuale din regiuni adiacente ale spațiului vizual. De regulă, aceste hărți sunt deformate în raport cu câmpul vizual, astfel încât numărul de neuroni ce reprezintă centrul privirii, deosebit de important pentru recunoașterea vizuală a obiectelor, îl depășește mult pe cel al neuronilor ce reprezintă periferia câmpului vizual. Se crede că aceste variații ale „factorului de mărire” se află la baza variațiilor capacității de discriminare și sensibilității observatorului.

Cortexul vizual este organizat în coloane verticale

Existența unei substructuri anatomice cu formă de coloană la nivelul cortexului cerebral a fost cunoscută încă de la începutul secolului XX, ca urmare a activității lui Ramón y Cajal, Constantin von Economo și Rafael Lorente de Nó. Deși Lorente de Nó (1938) a avansat primul ipoteza că această structură caracteristică are o importanță funcțională, abia fiziologul Vernon Mountcastle a dezvoltat pe deplin ideea și a avansat, în anii 1950, ipoteza că acesta ar putea fi un principiu general al organizării corticale. Folosind tehnici de electrofiziologie bazate pe celule singulare, Mountcastle (1957) a obținut primele dovezi în sprijinul acestei ipoteze, prin investigațiile asupra sistemului somato-senzorial la primat.

Cel mai bine studiat exemplu de organizare în coloane este însă cel descoperit în anii 1960 de Hubel și Wiesel. Acești cercetători au observat cum cortexul vizual primar este alcătuit dintr-o serie de coloane verticale înguste, de circa 100–200 μm lățime, ce merg de la suprafața cortexului până la materia albă (Hubel și Wiesel, 1962, 1968). La nivelul unei coloane date, celulele au poziții similare ale câmpului receptor și proprietăți în general similare ale acestuia, inclusiv orientarea preferată. Concordant cu ipoteza lui Mountcastle, coloanele servesc drept unități elementare de organizare corticală, având atât

menirea de a pune laolaltă celulele, ca să poată fi interconectate corespunzător, cât și cea de a genera, pe baza interconexiunilor dintre ele, proprietățile necesare pentru celulele cu un câmp receptor de ordin superior. Alte dovezi în sprijinul coloanelor funcționale și al validității ipotezei lui Mountcastle au venit din studiile asupra ariilor vizuale superioare. La începutul anilor 1980, Thomas Albright și colegii (1984) au identificat un sistem de coloane funcționale în aria MT. În mod interesant, scala spațială a acestui sistem de coloane, care reprezintă direcția mișcării stimulilor, este practic identică cu cea a orientării la nivelul cortexului vizual primar, fapt concordant cu exprimarea unui principiu de organizare general. Sistemele de coloane au fost observate și la nivelul cortexului temporal inferior (Fujita *et al.*, 1992).

De ce sunt coloanele o formă preferată a arhitecturii corticale? Ipoteza inițială a lui Mountcastle postula nevoia de „acoperire” adecvată, așa încât, de exemplu, mecanismul pentru detectarea tuturor orientărilor conturului să fie disponibil pentru toate porțiunile câmpului vizual reprezentate la nivel cortical. Reprezentarea adiacentă a trăsăturilor similare oferă și avantaje computaționale (Schwartz, 1980), cum ar fi capacitatea de a compara și pune în contrast cu ușurință orientări similare. În sfârșit, structurarea în coloane ar putea să derive pur și simplu din constrângeri ce țin de dezvoltare, cum ar fi aceea că este mai ușor și mai economic de racordat un cortex la care proprietățile similare se află în strânsă proximitate (Goodhill, 1997; Miller, 1994; Swindale, 1980).

Analizatorul vizual poate fi modificat de experiență la începutul dezvoltării postnatale

Creierul mamiferelor se dezvoltă de-a lungul unui proces complex, cu stadii multiple, care se prelungește de la embriogeneză și până la începutul vieții postnatale. Produsul final al acestei succesiuni a dezvoltării este un set de conexiuni anatomice structurate în tipare, care dă naștere proprietăților sistemice mature ale creierului. Odată ce trăsăturile principale ale organizării analizatorului vizual matur au ajuns să fie cunoscute, prin activitatea lui Hubel și Wiesel la începutul anilor 1960, a fost firesc să ne întrebăm dacă acele trăsături reflectă un plan prestabilit pe cale genetică și aplicat în timpul dezvoltării sau dacă sunt influențate de cantitatea și tipul stimulărilor vizuale care au loc înainte de finalizarea procesului dezvoltării.

Aceste întrebări au fost abordate prin experimente în care: 1) proprietățile analizatorului sunt evaluate la naștere sau la scurt timp după aceea

(excluzându-se posibilitatea oricărei contribuții semnificative a experienței) sau 2) animalele sunt supuse la experiențe vizuale anormale în timpul dezvoltării postnatale. Primele experimente de tipul 1 au fost efectuate de Hubel și Wiesel (1963), care au arătat că sensibilitatea vizuală a neuronilor de la nivelul cortexului vizual primar al puilor de pisică nou-născuți este similară în majoritatea privințelor cu cea a animalelor mature. Deși această constatare sugerează un grad mare de control genetic, Wiesel și Hubel (1963, 1965) au mai descoperit că experiența vizuală anormală, cum ar fi cea în urma închiderii pleoapelor sau a inducerii strabismului (ambele realizate pe cale chirurgicală), modifică spectaculos sensibilitatea vizuală a neuronilor corticali, cu condiția ca intervenția să aibă loc într-o „perioadă critică” postnatală, de câteva săptămâni. Alte studii au demonstrat relații strânse între perioadele critice de acest fel și presupusele lor cauze și efecte — adică formarea de conexiuni anatomice corespunzătoare (pentru o analiză vezi L.C. Katz și Shatz, 1996) și dezvoltarea capacităților perceptive vizuale (pentru o analiză vezi Teller, 1997).

Opinia generală care a reieșit din toate aceste experimente este aceea că analizatorul vizual al nou-născutului posedă un grad considerabil de ordine, dar că experiența vizuală în perioadele critice este esențială pentru menținerea acelei ordini și pentru a se realiza acordul ei fin, astfel încât să ajungă la performanță optimă la vârsta adultă. Hubel și Wiesel (1965) au rezumat implicațiile acestei concepții cu o clarviziune și o cuprindere caracteristice: „Toate acestea ne fac să ne întrebăm dacă nu cumva tipurile mai subtile de deprivare nu își exercită și ele efectele negative prin deteriorarea căilor centrale complexe care fie n-au fost folosite, fie au fost folosite necorespunzător”. Măsura în care acest lucru este valabil pe toată durata vieții unui organism este o chestiune de care ne vom ocupa mai jos, în contextul învățării perceptive.

Un viitor pentru studiul sistemelor neuronale

În ciuda progreselor fără precedent, cunoștințele noastre despre organizarea și funcționarea analizatorului vizual sunt departe de a fi complete. Dimpotrivă, evoluțiile și descoperirile din ultimul secol au ridicat numeroase întrebări noi, deseori neanticipate, cu privire la analizatorul vizual și la alte sisteme cerebrale mari. În cele ce urmează ne vom concentra asupra câtorva dintre chestiunile mai importante, făcând unele previziuni cu privire la direcția în care s-ar putea îndrepta respectivul domeniu de cercetare în noul mileniu.

Cum se ajunge de la reprezentările senzoriale la percepție?

Studiile de fiziologie ale lui Hubel și Wiesel și ale multor alții din ultimii 50 de ani au dezvăluit multe despre maniera în care neuronii corticali detectează și reprezintă trăsăturile de bază ale imaginii vizuale, cum ar fi liniile orientate și petele de culoare. Însă cum explică aceste reprezentări celulare experiența noastră perceptivă a lumii? Presupunția subiacentă a fost aceea că percepția scenelor complexe rezultă din activitățile colective ale neuronilor de ale căror proprietăți ne-am ocupat până aici și care au fost caracterizate în condiții de stimulare redusă. Devine însă tot mai clar că această presupunție este deficitară, deoarece ea postulează că reprezentările neuronale individuale ale caracteristicilor senzoriale sunt independente unele de altele; ca urmare, domeniul fiziologiei senzoriale se află într-un moment de cotitură.

Putem aprecia pe deplin problema și putem începe să schițăm un nou curs viitor căutând originea concepțiilor actuale despre bazele celulare ale percepției. O concepție populară din secolul al XIX-lea era numită „elementarism”. Potrivit acestei doctrine influente, orice percepție poate fi explicată ca o colecție de stări interne independente (senzații) declanșate de elemente senzoriale individuale cum ar fi luminozitatea, culoarea și distanța. Atractivitatea incontestabilă a elementarismului ține de puterea reducăționismului, în cadrul căruia ar trebui să fie posibil, în principiu, să disecăm cauzele elementare ale experienței perceptivă — o pată roșie aici, un contur galben acolo, o mișcare în centru etc. — așa cum am dezmembra un motor în piesele sale componente. Au existat însă numeroși critici timpurii ai acestei concepții, între care fizicianul Ernst Mach (1886/1924), iar temeliile ei s-au năruit la începutul secolului XX, odată cu apariția teoriei gestaltiste despre funcționarea vizuală care afirma că întregul perceptiv înseamnă mult mai mult decât suma componentelor senzoriale.

Această perspectivă gestaltistă a fost promovată energic de psihologii Max Wertheimer (1924/1950), Wolfgang Köhler (1929) și Kurt Koffka (1935), iar legitimitatea ei a fost comunicată cât se poate de eficient prin demonstrații vizuale simple și convingătoare. Prin astfel de demonstrații se putea vedea foarte ușor că percepția determinată de un element-stimul (de exemplu luminozitatea) depinde în mare măsură de alte atribute ale stimulului (de exemplu forma tridimensională) din aceeași imagine. Așadar, o caracteristică esențială a teoriei gestaltiste este *interacțiunea cu contextul*: interpretarea perceptivă a *fiecărei* trăsături a unei imaginii vizuale se face în funcție de contextul oferit de *alte* trăsături ale imaginii. Întrebarea de ce se produce interacțiunea cu contextul este ea însăși interesantă. Răspunsul poate fi găsit în faptul că imaginile vizuale

sunt corelate doar ambiguu cu scenele vizuale care le dau naștere (adică există, în principiu, un număr infinit de scene care pot duce la aceeași imagine vizuală pe retină). Contextul în care apare o trăsătură a imaginii oferă o sursă bogată de informații ce pot fi folosite pentru a-i înlătura ambiguitatea — cu alte cuvinte, pentru a-l ajuta pe cel care vede să identifice „semnificația” trăsăturii, așa cum o definește conținutul scenei care a dus la apariția ei.

Deși perspectiva holistă și eminentamente funcțională a curentului gestaltist are o mare validitate, curentul este lipsit de multă vreme de avânt, în parte din cauză că nu a reușit să elaboreze fundamente mecaniciste sau neuronale, și a avut o influență surprinzător de redusă în cea mai mare parte a secolului XX. Mai mult chiar, odată cu apariția studiilor pe celule singulare asupra analizatorului vizual la mamifere am fost martorii unei reveniri fără voie la principiile elementarismului, în principal pentru comoditatea investigației. Și tocmai în asta constă problema. Când Hubel și Wiesel au stimulat neuroni corticali cu câte o singură linie orientată diferit, ei au obținut puterea de a reduce răspunsul la un cod simplu pentru trăsăturile de orientare ale imaginii, lucru ce a adus beneficii imense, dar cu prețul unei lipse de generalitate. Din acordajul la orientare al unui neuron din V1 obținut pe această cale aflăm cum codifică celula proprietățile fizice ale stimulului ce acționează asupra retinei. Dacă însă *semnificația* stimulului — altfel spus, cauza lui din mediu, *obiectul care este perceput* — este dezvăluită numai prin context, cum au arătat teoreticienii gestaltiști, atunci, sincer, este imposibil să aflăm, folosind această abordare experimentală, ce rol joacă în percepție celula studiată.

În căutarea unei abordări alternative pe care s-o luăm cu noi în noul mileniu este util să revenim la principiile teoriei gestaltiste și să facem o distincție operațională între substraturile neuronale candidate pentru senzație și pentru percepție. Astfel, substraturile neuronale candidate pentru senzație — care au fost obiectul principal de studiu în ultimii 50 de ani — codifică proprietățile fizice ale stimulului proxim (imaginea vizuală), cum ar fi orientarea sau direcția mișcării. Reprezentarea perceptivă, pe de altă parte, reflectă lumea (scena vizuală) care a dat naștere, probabil, stimulului senzorial. Manipulările contextului fac posibilă disocierea proprietăților senzoriale locale de percepție și, prin aceasta, oferă o cale de a identifica reacțiile neuronale care sunt corelate cu percepția, și nu cu stimulul senzorial proxim. Francis Crick și Christof Koch (1998) au echivalat recent reprezentările perceptivă de tipul definit aici cu niște „corelate neuronale ale conștiinței”, în virtutea convingerii lor că starea de veghe perceptivă este o definiție operațională autonomă a conștiinței. Ne vom ocupa de această chestiune mai jos, în secțiunea despre vază și conștiință.

Această strategie de cercetare pentru studierea substraturilor neuronale candidate ale percepției poate fi aplicată în numeroase moduri. Ele intră în două categorii complementare. În primul rând, putem investiga dacă reacțiile neuronale la stimuli identici ai câmpului receptor covariază cu percepțiile diferite — determinate de contexte diferite — pe care le determină acei stimuli. Setul de stimuli prezentat în Figura 6-17 face parte din această clasă, iar un obiectiv experimental valid ar fi identificarea reacțiilor neuronale ce variază odată cu percepția declanșată, chiar dacă stimulul câmpului receptor (dreptunghiul gri din Figura 6-17) rămâne neschimbat fizic. În al doilea rând, putem investiga reacțiile neuronale la diferiți stimuli ai câmpului receptor — „sinonime senzoriale” — care determină aceeași percepție datorită contextului. Ambele situații, răspândite în experiența normală, oferă ocazii de a disocia experimental senzația și percepția.

Prima dintre aceste două abordări — explorarea covarianței reacțiilor neuronale în cazul contextelor diferite — a fost folosită de Thomas Albright, Gene Stoner și colegii pentru a înțelege rolul ariei corticale vizuale MT în percepția mișcării (pentru o analiză, vezi Albright și Stoner, 1995). În mod obișnuit, obiectele aflate în mișcare dintr-o scenă vizuală tipică generează o gamă complexă de trăsături în mișcare ale imaginii vizuale. Un obiectiv al analizatorului vizual este integrarea acestor trăsături în mișcare, pentru reconstituirea mișcărilor coerente ale obiectelor care le-au determinat. Acest proces de integrare depinde în măsură foarte mare și în mod necesar de context, așa încât, de exemplu, mișcările *obiectului* care sunt percepute pe baza a două colecții identice de mișcări ale *imaginii* pot să varieze foarte mult, în funcție de contextul în care apar mișcărilor. Un exemplu simplu al acestui fenomen poate fi găsit în felul cum apar două dungi parțial suprapuse care se mișcă în direcții diferite. Acest tip de stimul vizual, numit „model în carouri”, este o întruchipare simplă în laborator a unei întâmplări foarte frecvente din realitate, anume trecerea a două obiecte unul pe lângă altul.

Albright și Stoner au avansat ipoteza că, dacă semnalele contextuale prezente în imagine ar sugera că cele două dungi se află la distanțe diferite de observator, atunci dungile ar părea că se mișcă în direcții diferite. Pe de altă parte, dacă aceleași mișcări ar fi văzute în prezența unor semnale contextuale care nu ar trimite la o astfel de ordonare pe adâncime, atunci cele două dungi componente ale caroiului ar părea să se miște coerent, într-o singură direcție. Există mai multe semnale contextuale ce pot fi folosite pentru a determina o percepție în care dungile sunt ordonate pe adâncime. În primul lor experiment, Stoner, Albright și V.S. Ramachandran au folosit semnale de luminanță pentru

transparența perceptivă spre a obține acest efect. Ajustând pur și simplu intensitățile luminii provenite din regiuni diferite ale caroiului, carourile au fost făcute să dea impresia fie de suprafață unică, fie de două suprafețe suprapuse (Stoner *et al.*, 1990). În plus, așa cum s-a anticipat, aceste manipulări ale contextului au modificat spectaculos mișcarea percepută, chiar dacă mișcarea imaginii rămânea neschimbată. Odată ce s-a descoperit această disociere între imagine și mișcarea percepută, disocierea a devenit un instrument util pentru a investiga dacă reacțiile neuronilor corticali sensibili la mișcare codifică mișcarea imaginii sau mișcarea percepută.

Într-un al doilea experiment, Stoner și Albright (1992) au dus această idee mai departe și au constatat că, atunci când unor neuroni cu selectivitate direcțională din aria corticală vizuală MT li se prezintă mișcări ale imaginii identice, dar percepute diferit, în funcție de context, reacțiile multor neuroni covariază cu mișcarea care este percepută. Aceste constatări sprijină ideea că o etapă importantă în ierarhia procesării vizuale este folosirea contextului pentru a construi reprezentări celulare ale atributelor scenei vizuale — materialul experienței perceptivă — din reprezentările celulare ale trăsăturilor imaginii vizuale, cum ar fi contururile orientate.

A doua manieră de abordare a disocierii senzației și percepției este reciproca primei și are la bază fenomenul constanței perceptivă, în care mai mulți stimuli senzoriali dau naștere aceleiași percepții, datorită semnalelor contextuale corespunzătoare. Constanța perceptivă reflectă eforturile făcute de analizatorul vizual de a recupera atributele semnificative comportamental ale scenei vizuale, în condițiile variațiilor dimensiunilor senzoriale irelevante comportamental. Constanța mărimii — caracterul invariabil al mărimii percepute a unui obiect în cazul mărimilor diferite pe retină — și constanța luminozității sau a culorii — caracterul invariabil al gradului de reflexie sau al culorii unei suprafețe în condițiile modificărilor de iluminare — sunt exemple clasice. În general vorbind, abordarea fiziologică recomandată este una în care se evaluează reacțiile neuronale pentru a se determina dacă covariază cu modificările stimulului câmpului receptor sau dacă prezintă un caracter invariabil, ce oglindește percepția. Fiziologii abia au început să folosească această abordare. De exemplu, mai multe studii au explorat recent un fenomen denumit „invarianța semnalelor de formă”, în care o percepție a mișcării sau formei este invariabilă în condițiile mai multor „semnale de formă” cum ar fi luminozitatea, cromatica sau textura, care permit vederea stimulului. Într-un astfel de studiu, Albright (1992) a descoperit în aria MT o populație de neuroni sensibili la mișcare ce par să codifice direcția de mișcare a unui stimul, independent de faptul că semnalul

de formă – un aspect al stimulului ce acționează asupra retinei care este, în principiu, irelevant pentru mișcarea detectată – variază. Ca să parafrzez din teoria neuronului formulată de Horace Barlow (1972) pentru psihologia percepției, principala funcție a acestor celule pare să nu fie aceea de codificare a caracteristicilor specifice ale iluminării retinei, „ci de a continua să reacționeze invariabil la aceleași tipare externe” — adică la atributele *semnificative* ale aferenței.

Abordarea fiziologică a operațiilor analizatorului vizual a fost văzută de la bun început ca aflându-se în slujba psihologiei percepției. Dacă este însă ca „explorarea teritoriului psihologic” să continue, fiziologii trebuie să treacă dincolo de abordarea acontextuală care a constituit standardul cercetărilor secolului XX din acest domeniu. Ca urmare, este probabil ca noile abordări experimentale, în care influențele contextului sunt exploatate ca instrumente pentru studierea substraturilor neuronale ale percepției, să fie o caracteristică importantă a cercetărilor viitoare în acest domeniu.

Unificarea informațiilor

Așa cum am văzut, strategia de reprezentare pe care o adoptă analizatorul vizual este una în care proprietățile semnalului aferent sunt distribuite unui număr mare de neuroni, astfel încât fiecare neuron transmite doar un fragment din imaginea de ansamblu. La nivelul retinei, de exemplu, informația reprezentată de fiecare celulă este limitată la o mică porțiune circulară a spațiului. La nivelul cortexului vizual primar, celulele integrează informațiile din stadiile anterioare pentru a transmite informații despre orientarea conturului, însă rămân puternic specializate. La niveluri și mai înalte, informațiile vizuale sunt iarăși combinate și rezumate, pentru a da proprietăți și mai complexe și o specializare și mai mare a funcției, după cum arată multiplicitatea ariilor vizuale extrastriate. În lumina acestei strategii, nu putem să nu ne întrebăm cum sunt unificate toate reprezentările specializate pentru a da un semnal neuronal care să se conformeze tiparelor complexe pe care le percepem. Cum se face, de exemplu, că neuronii care reprezintă marginile, diferitele orientări, culorile și texturile și diferitele distanțe asociate cu copacul aflat în fața ferestrei mele din colț sunt adunate laolaltă pentru a produce percepția mea despre acel copac? Cum sunt alte proprietăți ale aceleiași imagini vizuale, cum ar fi atributele altui copac din apropiere, „segmentate” și apoi unificate sub forma unei entități distincte de prima? Chiar și mai curios este faptul că doar unele

dintre aceste tipare complexe intră în câmpul conștiinței mele în orice moment dat. Cum sunt selectate acele tipare și cum sunt corelate obiectele pe care le conștientizăm simultan? Ce rol joacă atenția vizuală în acest proces? Există o trăsătură distinctivă a grupurilor de neuroni care se întâmplă să reprezinte obiecte sau grupuri de obiecte de care am devenit conștienți? Există oare, așa cum credea Sherrington (1941) acum jumătate de secol, o „celulă pontificală” care reprezintă rezultatul final al acestui proces de integrare? Problema reprezentării la care fac referire aceste întrebări a fost numită „problema unificării”. Într-o formă mai generală, problema îi preocupă de decenii întregi pe filosofi și pe specialiști în științe cognitive, iar acum se numără printre cele mai formidabile provocări ale neuroștiințelor moderne (vezi de exemplu numărul din octombrie 1999 al revistei *Neuron*).

La nivelul cel mai elementar, problema unificării este pur și simplu cea a reprezentării legărilor între niște atribute. Există în principiu două strategii mecaniciste prin care se poate îndeplini această sarcină, una bazată pe spațiul neuronal, iar cealaltă, pe timp. Pe de altă parte, atributele ce trebuie legate — cum ar fi culoarea și direcția mișcării unui obiect — ar putea fi reprezentate în această formă prin convergența selectivă a informațiilor asupra câte unui singur neuron, ajungându-se la un neuron care, de exemplu, codifică selectiv obiectele roșii care se mișcă spre dreapta. Atractivitatea unei astfel de strategii constă în faptul că ea decurge în mod firesc din ceea ce știm deja despre proprietățile ierarhice ale analizatorului vizual. În definitiv, reprezentarea neuronală a unui contur orientat nu este nimic altceva decât produsul unei convergențe selective a informațiilor din stadiul anterior. În plus, există dovezi vechi care arată că neuronii aflați în porțiunea superioară a ierarhiei codifică conjuncții foarte complexe de atribute vizuale, cum ar fi cele asociate cu fețele (Gross *et al.*, 1969). Problema cu această formă a unificării este însă una ce ține de generalitate: varietatea conjuncțiilor perceptibile unice de atribute vizuale depășește cu mult numărul neuronilor disponibili. Așadar, deși aceasta e o strategie adoptată de analizatorul vizual pentru nivelurile inferioare de integrare și pentru funcțiile înalt specializate și vitale, ca recunoașterea fețelor, ea pur și simplu nu stă în picioare ca mecanism general al unificării.

Strategia alternativă este una în care atributele vizuale sunt unificate în timp, nu prin simpla convergență spațială. Avantajul vădit al unui mecanism de unificare dinamic este acela că, spre deosebire de modelul static, el nu impune limite combinatorice serioase asupra unităților de informație ce pot fi legate. O formă a acestui mecanism a fost postulată încă din anul 1949 de către psihologul Donald Hebb (1949), care a avansat ipoteza existenței „ansamblurilor

de celule". Fiecare astfel de ansamblu era conceput ca o colecție de neuroni asociați dinamic între ei așa cum este necesar pentru a lega trăsăturile pe care le reprezintă în mod independent. O trăsătură-cheie a acestei concepții este capacitatea fiecărei celule de a face parte din numeroase ansambluri suprapuse – așa încât, de exemplu, o celulă ce reprezintă mișcarea în sus poate fi asamblată la un moment dat cu o celulă ce reprezintă culoarea roșu, iar în alt moment dat, cu o celulă reprezentând culoarea verde. Această concepție asupra unificării a fost dezvoltată ulterior de Horace Barlow (1972), care a remarcat că este o formă de reprezentare deosebit de eficientă, deoarece în mod normal percepțiile „se suprapun parțial, având în comun părți ce rămân neschimbate de la un moment la altul”.

Partea delicată constă, desigur, în identificarea unui *cod dinamic de unificare* care să poată fi folosit ca să lege în mod trecător celulele într-un ansamblu. O idee, implicită în ipoteza inițială a lui Hebb, dezvoltată semnificativ la începutul anilor 1980 de teoreticianul Christoph von der Malsburg (1981) și care a atras ulterior multă atenție (vezi, de exemplu, analizele din numărul din octombrie 1999 al revistei *Neuron*), este aceea că sincronizarea în timp a tiparelor de descărcare a impulsurilor nervoase se află la baza unificării. Așa cum sugerau în 1989 Charles Gray, Wolf Singer și colegii lor, „sincronizarea reacțiilor oscilatorii în regiuni corticale separate spațial ar putea fi folosită pentru a stabili o relație trecătoare între caracteristicile comune, dar cu distribuie spațială ale unui tipar” (Gray *et al.*, 1989). Această soluție este de fapt o „centrală telefonică” dinamică ce unifică seturi de trăsături complexe „la cerere”, prin descărcarea sincronizată de impulsuri de la neuronii ce reprezintă trăsăturile individuale. Gray și Singer au prezentat date provocatoare în sprijinul acestei ipoteze. Ei au constatat că tiparele temporale ale potențialelor de vârf ale perechilor de neuroni din cortexul vizual a căror activitate e înregistrată simultan au o probabilitate mare de a fi corelate dacă stimulii vizuali separați care declanșează respectivele tipare par (pentru observatorii umani) să facă parte dintr-unul și același obiect. Alte studii, însă, nu au reușit să găsească dovezi în favoarea acestei ipoteze a sincronizării (de exemplu Lamme și Spekreijse, 1998; pentru o analiză, vezi Shadlen și Movshon, 1999) și chestiunea a rămas nerezolvată.

Dacă acceptăm ideea ansamblurilor dinamice de celule și ipoteza corelată a unificării temporale prin declanșare sincronă a impulsurilor (chiar dacă doar de dragul discuției), ne confruntăm cu numeroase întrebări critice. De exemplu, cum sunt „citite” tiparele de sincronizare trecătoare? Declanșarea sincronă a impulsurilor duce la facilitarea sinaptică trecătoare a aferențaiilor convergente

asupra unei celule pontificale (sau poate, mai corect, dat fiind caracterul democratic și efemer al convergenței teoretizate, asupra unei „celule prezidențiale”) cu funcții multiple? Sau unificarea perceptivă este pur și simplu implicită în activitatea neuronilor sincronizați, care constituie ansambluri flexibile de celule pentru anumite percepții? Prin ce este declanșată sincronizarea? Există un modul supervisor superior ce identifică atributele despre care experiența ne spune că este probabil să facă parte din același obiect? Sau procesul se desfășoară „de jos în sus”, folosind un tip de „semnale ale segmentării imaginii” pentru a delimita atributele ce aparțin aceluiași obiect de cele ce aparțin unor obiecte diferite? Și ce se întâmplă atunci când sunt percepute simultan mai multe obiecte, cum este cazul deseori? Momentul producerii potențialelor de vârf este suficient de exact pentru a permite producerea simultană a unor multiple evenimente sincrone?

În așteptarea răspunsurilor la aceste întrebări și la altele, pare totuși probabil ca integrarea vizuală să se bazeze pe o combinație de mecanisme unificatoare statice și dinamice. Mai mult chiar, cu excepția câtorva ipoteze foarte iscusite și a unor detalii controversate, cunoștințele noastre despre aceste procese n-au progresat mai deloc dincolo de concepția susținută de Barlow la începutul anilor 1970 (ca un contrapunct la metafora celulei pontificale a lui Sherrington), potrivit căreia în vârful ierarhiilor convergenței statice se află o serie de „celule-cardinal”, dar „dintre numeroșii cardinali, numai câțiva vorbesc în același timp” sub forma ansamblurilor dinamice de celule (Barlow, 1972). Însă cercetările progresează acum cu repeziciune pe aceste fronturi și, date fiind marile îmbunătățiri aduse tehnologiei pentru monitorizarea tiparelor impulsurilor declanșate de numeroși neuroni simultan, existența și operațiile ansamblurilor de celule și rolul lor în unificare ar trebui să devină mai clare în anii ce urmează.

Văzul și conștiința

În mod interesant, problema unificării și rezolvarea propusă printr-un cod dinamic au fost corelate totodată cu fenomenul conștientizării (stării de veghe) vizuale și al conștiinței. În cazul conștientizării vizuale, argumentul este că se poate de firesc (dacă nu chiar tautologic), întrucât avem motive întemeiate de a crede că unificarea perceptivă a atributelor vizuale este echivalentă cu conștientizarea lor de către cel care percepe. Mai mult chiar, Singer și colegii săi au argumentat că „sincronizarea corespunzătoare a neuronilor corticali

poate să fie una dintre condițiile necesare pentru [...] conștientizarea stimulilor senzoriali” (Engel *et al.*, 1999). Elaborând conceptul de „metareprezentări” neuronale, Singer (1998) a avansat și ipoteza potrivit căreia acest cod ar putea să se afle la baza tuturor tiparelor complexe ce pătrund în orice moment în câmpul conștientizării. Prelungirea acestei linii de argumentație până la nivelul conștiinței depinde, desigur, de definiția dată acestui termen. Deși există un lung istoric al confuziei în privința semnificației termenului de „conștiință” și o multitudine de întrebări ale lui în limbajul colocvial, Francis Crick și Christof Koch (1998) au încercat recent să faciliteze progresul științific aducând argumente în favoarea unei definiții specifice și limitate, care este relevantă pentru văz. (Ne vom ocupa mai pe larg de această chestiune mai jos, în secțiunea „Conștiința: o provocare pentru secolul următor”). În linii mari, conștiința în definiția dată de ei poate fi echivalată cu conștientizarea (starea de veghe) perceptivă; aceasta este „îmbogățită” de atenția vizuală și poate să umple un interval de timp pe care Gerald Edelman (1983) l-a numit „prezentul amintit” (vezi și James, 1890). Dacă acceptăm această definiție operațională și deloc nerezonabilă, atunci reprezentările dinamice de tipul celor propuse de Singer și alții pot fi relevante pentru conștiință. Însă acesta este un teren alunecos și instabil, pe care neuroștiințele abia au pășit și căruia îi lipsesc reperele paradigmelor experimentale consacrate (ceea ce îi descurajează, ca să-l parafrazăm pe Bertrand Russell, pe aproape toți, în afară de neghiobi și de laureații Premiului Nobel). Chiar și așa, aceasta este una dintre cele mai fascinante probleme cu care se confruntă viitorul neuroștiințelor și va constitui cu siguranță un punct focal al cercetărilor în secolul următor.

Care sunt mecanismele celulare locale ale văzului?

Așa cum am văzut, studiile de fiziologie au revelat multe despre tipurile de informații vizuale transmise de neuroni în diferite etape ale procesării. În paralel, studiile de anatomie ne-au spus foarte multe despre tiparul grosier al conexiunilor existente în diferitele etape ale procesării și între aceste etape. Până nu demult însă s-au știut relativ puține despre circuitele locale care conferă proprietăți neuronale și mediază procesele computaționale necesare pentru percepție. Aceste cunoștințe sunt un punct de pornire esențial pentru înțelegerea modului în care neuronii integrează și stochează diferite surse de informație vizuală și își modifică sensibilitatea pentru a compensa modificările survenite la nivelul mediului și pe cele comportamentale.

Progresele recente din acest domeniu au fost alimentate de noile tehnologii care permit urmărirea la rezoluție înaltă a conexiunilor anatomice, în conjuncție cu metodele care permit evaluarea contribuțiilor acestor conexiuni în starea lor funcțională. Spre exemplu, imagistica optică a activității neuronale, combinată cu marcarea celulelor, ne permite să aflăm relațiile între arhitectura funcțională și circuitele corticale (Malach *et al.*, 1993). Investigarea tiparelor de descărcare corelate ale perechilor de neuroni, în conjuncție cu măsurarea precisă a proprietăților câmpurilor receptoare, a furnizat o modalitate complementară de abordare a identificării anatomice a circuitelor locale (pentru o analiză, vezi Usrey și Reid, 1999).

O altă tehnică promițătoare de acest tip, numită fotostimulare, a fost aplicată recent de Edward Callaway și Lawrence Katz. Această tehnică, ce permite evaluarea tiparului și intensității conexiunilor sinaptice între neuroni la nivelul circuitelor corticale locale, exploatează o formă a glutamatului, neurotransmițător excitator, care este inactivă („captive”) până când este luminată (L.C. Katz și Dalva, 1994). Callaway și colegii săi au arătat că tiparul conexiunilor funcționale existente între diferitele straturi de la nivelul cortexului vizual primar oferă mult mai multe oportunități de comunicare bidirecțională între diferitele fluxuri de procesare vizuală decât au pus în evidență studiile anatomice tradiționale (Callaway, 1998).

O altă manieră de abordare a înțelegerii relației între circuite și funcție poate să presupună dezactivarea unor componente individuale ale circuitului, cum ar fi anumite clase de celule, și evaluarea pierderii funcționale ce rezultă din ea. La nivel grosier, această abordare poate fi recunoscută în metoda leziunilor, care este folosită de peste un secol în neuropsihologie pentru a revela funcțiile sistemelor neuronale mari. Este, însă, realist să ne așteptăm ca aceste metode să poată fi extinse la identificarea detaliilor fine ale organizării și funcționării circuitelor? Întrucât componentele circuitelor sunt îmbinate atât anatomic, cât și funcțional — mai ales la nivelul scoarței cerebrale —, s-ar părea că această posibilitate este exclusă. O soluție poate fi găsită însă în noile tehnici moleculare care ne permit să manipulăm exprimarea genelor și să exploatăm caracteristicile genetice distinctive ale celulelor ce îndeplinesc funcții diferite.

Aceste tehnici noi încorporează trei trăsături-cheie: 1) capacitatea de a introduce în neuroni gene noi, ale căror produse exprimate vor modifica funcționarea neuronală; 2) capacitatea de a regla exprimarea acestor transgene într-o manieră dependentă de timp și 3) capacitatea de a regla selectiv exprimarea acestor transgene în anumite clase de celule. Prima dintre aceste tehnici, îmbrăcând forma manipulărilor transgenice ale liniilor germinale la șoareci (pentru

350 o analiză vezi Picciotto, 1999), a devenit de câțva timp instrument standard. Același obiectiv poate fi atins în prezent la alte specii, inclusiv la primate, prin folosirea transfecției de vectori virali (Takahashi *et al.*, 1999). În principiu, așa cum am arătat anterior, ar trebui să fie posibil, prin aceste mijloace, să introducem gene noi, a căror exprimare duce la blocarea descărcării impulsurilor neuronale, lucru care exclude din circuit, în mod eficient, celulele afectate. Dovezile recente sugerează că exprimarea excesivă a canalelor de K⁺ poate fi un mijloc eficace de a inhiba trecător transmiterea potențialelor de acțiune sau propagarea lor la nivelul dendritelor (Johns *et al.*, 1999). A doua tehnică devine și ea una de rutină, folosind unul din mai multe sisteme inductive ce promovează exprimarea genelor numai în prezența unor factori exogeni, care pot fi furnizați de către experimentator (ex. Nó *et al.*, 1996). Acest control temporal permite măsurarea prealabilă și ulterioară a contribuțiilor celulelor afectate. A treia tehnică — exprimarea specifică celulei — este, desigur, absolut necesară pentru ca aceste instrumente să furnizeze o claritate mai mare decât tehnicile standard de ablație celulară. Așa cum am arătat anterior în analiza de față, această tehnică face uz de „promotori” ai genelor despre care se știe că reglează exprimarea anumitor gene numai în anumite tipuri de celule. Prin înlocuirea genelor reglate normal cu gene noi, exprimarea acestor transgene poate fi limitată la celulele care recunosc promotorul. Mark Mayford, Eric Kandel și colegii lor au demonstrat fezabilitatea acestor trei tehnici de bază folosind manipulări transgenice ale liniei germinale la șoareci pentru a explora funcțiile neuronilor hipocampusului în raport cu stocarea mnezică (Mayford *et al.*, 1996).

Unele tehnici înrudite ar putea fi folosite și ele pentru a facilita analiza anatomică a circuitelor locale. Spre exemplu, în locul introducerii și exprimării unei gene care perturbă descărcarea impulsurilor, s-ar putea recurge pur și simplu la transfectarea neuronilor cu gene care codifică proteine observabile, cum ar fi GFP. Rezultatul final ar fi în acest caz marcarea selectivă a unei anumite clase de celule, care ar putea fi folosită, de exemplu, spre a identifica acele celule într-un preparat de țesut cerebral pentru înregistrarea fiziologică sau pur și simplu pentru analiza morfologiei și a conexiunilor celulelor folosind microscopia cu luminiscentă. Experimentele recente documentează fezabilitatea acestei abordări generale folosind manipulări transgenice ale liniei germinale la șoareci (Yoshihara *et al.*, 1999).

Există numeroase detalii tehnice care vor trebui rezolvate — nu în ultimul rând identificarea de promotori suplimentari, specifici anumitor celule, poate prin strategiile descrise anterior în discuția noastră despre constituirea conexiunilor neuronale — înainte ca aceste experimente fanteziste să devină un

mijloc practic de a investiga organizarea și funcționarea circuitelor locale la nivelul analizatorului vizual al primatelor. Chiar și așa, beneficiile potențiale ale acestei fuziuni fără precedent a instrumentelor moleculare și a abordărilor sistemice ale funcționării cerebrale sunt, în mod vizibil, imense. Ele vor deveni cu siguranță un element de bază al experimentelor viitoare care vor urmări înțelegerea întregului domeniu al sistemelor cerebrale.

Cum se modifică reprezentările celulare în urma experienței vizuale?

Așa cum am văzut, un principiu central al neuroștiințelor moderne spune că stadiile dezvoltării creierului corespund unor anumite stadii din dezvoltarea capacităților perceptive. Aceste stadii sunt numite perioade critice și sunt caracterizate de un grad extraordinar de plasticitate neuronală și perceptivă. Abia recent a fost înțeles faptul că plasticitatea analizatorului vizual nu este limitată la aceste perioade critice din perioada de început a dezvoltării, ci poate suferi modificări pe tot parcursul vieții adulte a organismului. Formele acestei plasticități adulte sunt numeroase și variate, însă toate pot fi privite ca recalibrări ale semnalelor aferente, făcute cu scopul de a compensa modificările din mediu, fidelitatea detectării semnalelor (cum ar fi cea asociată cu îmbătrânirea firească sau cu traumele la nivelul segmentului periferic al analizatorului) sau obiectivele comportamentale.

Una dintre cele mai izbitoare și mai revelatoare forme ale plasticității neuronale la organismul adult este cea asociată cu *învățarea perceptivă*, care constă în îmbunătățirea, prin exercițiu, a capacității de discriminare a atributelor senzoriale. La om, aceste fenomene de învățare sunt omniprezente în viața cotidiană și în general axiomatice și fac de câteva decenii obiectul investigației științifice (pentru o analiză, vezi Karni și Bertini, 1997). Să ne gândim, de exemplu, la redactorul care devine, cu timpul, deosebit de sensibil la exprimările greoaie sau la muncitorul de pe linia de montaj care poate să recunoască instantaneu tranzistorul fixat greșit. Până nu demult însă s-au făcut prea puține eforturi pentru investigarea bazelor lor neuronale. Mai mult chiar, conceptul de perioadă critică devenise atât de larg răspândit și de adânc înrădăcinat, încât păreau să nu existe temeuri de a crede că reprezentările vizuale pot fi modificate de-a lungul întregii vieți.

Așadar, cu mult înainte ca neuroștiințele moderne să fie pregătite să adopte conceptul reprezentărilor plastice la animalele mature, Michael Merzenich a

început să analizeze măsura în care hărțile senzoriale pot să se modifice ca reacție la o varietate de manipulări (pentru o analiză, vezi Buonomano și Merzenich, 1998). Această activitate a început să aibă un impact larg la jumătatea anilor 1980, odată cu demonstrarea reorganizării consistente și sistematice a cortexului somatosenzorial ca reacție la o modificare la nivelul câmpului senzorial periferic (de exemplu deaferentația selectivă). Și mai incitantă și provocatoare a fost demonstrarea ulterioară a faptului că hărțile corticale se reorganizează ca reacție la folosirea selectivă a componentelor unei modalități senzoriale, într-o manieră ce oglindește învățarea perceptivă.

Mergând pe urmele lui Merzenich, Charles Gilbert a început recent să investigheze relația între învățarea perceptivă vizuală la adult și proprietățile câmpului receptor al neuronilor corticali. Într-un set de experimente, Gilbert și colegii săi au constatat cum creșterea sensibilității perceptivă nu se generalizează la alte locații spațiale sau configurații ale stimulilor decât cele din setul de stimuli de antrenament (Crist *et al.*, 1997). Acest grad înalt de specificitate spațială sugerează că modificările neuronale subiacente ar putea să survină într-un stadiu foarte timpuriu al procesării — poate V1 —, în care capacitatea de procesare spațială a neuronilor corticali este maximă. Alte observații comportamentale sprijină și ele această concluzie (ex. Karni și Sagi, 1993). Folosind o abordare complementară, Gilbert și alții au demonstrat în mod mai direct plasticitatea reprezentărilor corticale (Chino *et al.*, 1992; Gilbert și Wiesel, 1992). În acest caz, s-a constatat că proprietățile câmpului receptor al neuronilor din V1 se modifică în urma întreruperii localizate a aferenței de la retină (cauzată de mici leziuni ale retinei). În mod similar cu descoperirile anterioare de la nivelul sistemului somatosenzorial, aceste schimbări au luat forma modificărilor de profil spațial al câmpurilor receptoare, astfel încât celulele care reacționau în mod normal la fotostimularea zonei corespunzătoare leziunii retinei au devenit sensibile la stimularea regiunilor adiacente ale spațiului vizual. Aceste schimbări au început să survină la doar câteva minute după deaferentație. Deși în acest caz, spre deosebire de învățarea perceptivă, plasticitatea nu a fost indusă de expunerea repetată la un stimul senzorial, ci a fost reacția la o pierdere însemnată a stimulării, ambele pot fi privite ca forme de renormalizare și mecanismul celular subiacent ar putea să fie similar.

Acesta se numără în prezent printre cele mai incitante sectoare ale neuroștiinței sistemelor, întrucât realizează o conexiune între subiectul procesării senzoriale și cel al învățării. Contribuțiile de început din acest domeniu au fost deosebit de inspiratoare și influente, deoarece concepția predominantă susținea că reprezentările senzoriale sunt în general inflexibile după perioadele critice

de reorganizare din cursul dezvoltării. Așa cum am văzut, observațiile recente dovedesc că lucrurile nu stau deloc așa. Dimpotrivă, modificările de reprezentare survin pe tot parcursul vieții în cadrul procesului de normalizare, pentru a compensa lezarea sau deteriorarea segmentului senzorial periferic sau pentru a satisface cerințe comportamentale și perceptivă noi. Însă aceste descoperiri ridică în mod firesc numeroase întrebări noi, care îi vor ține ocupați pe specialiștii în neuroștiințe ani în șir. Deocamdată se știe prea puține, de exemplu, despre evenimentele neuronale specifice care dau naștere plasticității analizatorului vizual adult, deși aceste procese includ cu siguranță modificări ale eficacității sinaptice, modificări în structura celulei neuronale și, posibil, o neurogeneză. Cercetările viitoare vor mai încerca, foarte probabil, să răspundă la următoarele întrebări: Cum sunt mediate aceste modificări dependente de experiență ale procesării vizuale? Dovezile indică faptul că ariile corticale superioare, cum ar fi regiunile cortexului frontal, conțin neuroni care reprezintă atribute ale stimulilor memorați. Ce rol joacă aceste reprezentări mnezice, dacă joacă vreunul, în instituirea modificărilor dependente de experiență la nivelul cortexului vizual? Care sunt semnalele de control care inițiază acele schimbări? Plasticitatea reprezentării survine în toate stadiile procesării vizuale? Survine la nivelul retinei? Modificările de acest fel constituie depozitul neuronal al amintirilor vizuale de lungă durată?

Dincolo de văz: explorarea legăturilor cu alte sisteme cerebrale

Analizatorul vizual este tratat, pentru comoditate pedagogică — așa cum am procedat și noi aici —, ca fiind independent din punct de vedere funcțional și separabil de alte sisteme cerebrale. Adevărul este însă că văzul reprezintă doar o componentă a mecanismului și este integrat în multe privințe cu alte sisteme majore, inclusiv cu cele răspunzătoare de memorie, afectivitate și control motor. Deși știm mai puține — mult mai puține, în unele cazuri — despre aceste alte sisteme, acum este clar că zonele de interfață între văz și acele sisteme care deservește stocarea, evaluarea și acțiunea se numără printre cele mai importante ținte ale cercetărilor viitoare din domeniul neuroștiinței sistemelor. Aici ne vom ocupa de una dintre aceste zone de interfață: cea asociată cu controlul motor.

Dirijarea vizuală a comportamentului: de la retină la mușchi

Un rol major al analizatorului vizual este cel de a furniza informații senzoriale pentru dirijarea acțiunilor, cum ar fi deplasarea prin mediu. Sistemul controlului vizual și cel al controlului motor au în comun faptul că ambele reprezintă spațiul. Însă cadrele de referință pertinente — spațiul retinian, în cazul văzului, și în ultimă instanță spațiul muscular, în cazul acțiunii — se deosebesc în mod radical. Și atunci, cum duce căderea luminii pe o anumită suprafață a retinei mele la o mișcare de întindere a brațului (sau la o mișcare a ochilor, o mișcare a piciorului etc.) în direcția sursei de lumină? Problema devine și mai nedumeritoare dacă ne gândim că exact aceeași mișcare a brațului va fi executată indiferent de direcția în care mă uit, ceea ce sugerează că unele semnale retiniene extrem de diferite pot duce la același rezultat motor. În principiu, există mai multe mijloace prin care se poate realiza această transformare coordonată.

S-a avansat adeseori, poate în bună măsură din cauza senzației subiective convingătoare că spațiul este stabil indiferent de orientarea organelor noastre de simț și a mușchilor noștri, ipoteza că la nivelul creierului există o reprezentare unificată a spațiului. Această hartă unificată ar putea să reprezinte spațiul într-un cadru de referință tridimensional „centrat pe lume”, în opoziție față de coordonatele mai specifice ale organelor senzoriale (retina) și efectoare (mușchii). Potrivit acestei concepții, dispunem de o hartă neuronală internă a poziției spațiale a tuturor obiectelor aflate pe birou în fața noastră. Acea hartă rămâne coerentă și neschimbată indiferent în ce direcție ne uităm — și chiar indiferent în ce direcție este orientat întregul corp. Avantajul unui astfel de sistem este că el constituie o sursă generică de informații spațiale ce pot fi folosite pentru a ne dirija toate mișcărilor, independentă de starea organelor de simț și a mușchilor. Dezavantajul este că, din cauza independenței față de organele de simț și mușchi, un cadru de referință generic este extrem de dificil de procesat la nivel computațional.

Numeroase studii desfășurate în ultimele câteva decenii au evaluat ipoteza că spațiul este transformat din senzație în acțiune prin intermediul unui cadru de referință unificat. Neuropsihologii au examinat efectele lezării ariilor cerebrale interpusse între cele responsabile de procesarea vizuală și de controlul motor timpurii — anume ariile parietale și premotorii ale scoarței cerebrale. Consecința tipică a unor astfel de leziuni este „neglijarea spațială”, subiecții ignorând stimulii care apar în anumite regiuni ale spațiului vizual (pentru

o analiză vezi Mesulam, 1999) (Figura 6-19). (Neglijarea se deosebește de orbire prin faptul că pacientul care ignoră o anumită parte a spațiului poate să vadă clar un stimul neglijat dacă i se atrage atenția asupra lui.) Dacă ar exista o singură hartă unificată a spațiului, ne-am aștepta ca neglijarea să se manifeste în aceeași parte a hărții spațiale — de exemplu, întotdeauna spre dreapta observatorului. Rezultatele arată, dimpotrivă, că neglijarea poate fi prezentă în oricare din mai multe cadre de referință spațială diferite (coordonate retiniene, coordonate ale părților corpului, coordonate bazate pe obiect, coordonate bazate pe lume), ceea ce sugerează că există mai multe hărți spațiale care ar putea să îndeplinească funcții specializate (pentru o analiză, vezi Colby și Goldberg, 1999).

Datele de neurofiziologie sprijină de asemenea ipoteza că există mai multe tipuri de hărți spațiale folosite pentru transformarea informațiilor, din sistemul de coordonate senzoriale în cel de coordonate motorii. Această chestiune a fost explorată pe larg de Richard Andersen și colegii săi, care au făcut înregistrări ale impulsurilor neuronilor de la nivelul cortexului parietal, în căutarea unei reprezentări a spațiului vizual în coordonate centrate pe cap (care ar fi utile, în principiu, pentru dirijarea mișcărilor oculare). Andersen a descoperit însă că acești neuroni posedă „câmpuri de amplificare” prin intermediul cărora amplitudinea reacției la un stimul vizual este modulată sistematic de direcția privirii (Andersen *et al.*, 1985). Cum aceste reacții neuronale iau în calcul poziția ochilor, este posibil, în principiu, să deducem poziția spațială a stimulului vizual pe baza activității unei populații de neuroni de acest fel, indiferent în ce direcție privesc ochii (pentru o analiză, vezi Andersen *et al.*, 1993). Aceste informații pot fi folosite apoi pentru a dirija mișcărilor către stimul.

Experimentele recente de fiziologie efectuate de două grupuri — Carl Olson și Sonya Gettner, Michael Graziano și Charles Gross — oferă dovezi fascinante cu privire la niște hărți spațiale mai explicite, dar puternic specializate, care ar putea media controlul vizual-motor. Olson și Gettner (1995) au făcut înregistrări ale activității unor neuroni individuali din cortexul premotor al maimuțelor și au constatat că neuronii reacționau dacă se făcea o mișcare oculară spre o anumită parte a unui obiect, indiferent de poziția spațială a obiectului. Așadar, acești neuroni par să reprezinte spațiul într-un cadru de coordonate bazat pe obiect. Graziano și Gross au studiat neuroni singolari ai cortexului premotor ce posedă atât câmp receptor vizual, cât și câmp receptor tactil. S-a constatat corelarea câmpului receptor vizual al fiecărui neuron cu poziția spațială a câmpului receptor tactil, astfel încât, de exemplu, un neuron activat de stimularea tactilă a brațului era activat și de un stimul vizual din apropierea

356 brațului (Graziano *et al.*, 1994). În mod remarcabil, dacă brațul se muta într-o poziție nouă, câmpul receptor vizual se mișca împreună cu el. Așadar, câmpurile receptoare vizuale ale acestor neuroni par să fi trecut de la un cadru de referință retinian la un cadru de referință centrat pe poziția brațului. Graziano și Gross avansează ipoteza că acest cadru de referință centrat pe braț ar putea fi foarte adecvat pentru orchestrarea mișcărilor brațului înspre stimulii aflați în apropierea brațului. La nivel mai general, ei speculează că transformările vizual-motorii de multe tipuri s-ar putea baza pe hărți specializate ale spațiului, centrate pe părțile corpului, și nu pe o singură hartă spațială unificată. Deși ambele constatări fiziologice menționate sugerează noi abordări promițătoare ale studierii transformărilor coordonatelor senzorio-motorii, ele lasă fără răspuns numeroase întrebări de natură mecanicistă. Poate cea mai obsedantă întrebare ridicată de studiul lui Graziano și Gross privește mobilitatea spațială pe dimensiunea profunzimii a câmpului receptor vizual, care dansează pe suprafața spațiului retinian cu fiecare mișcare a brațului. Cum sunt redirijate, ca să spunem așa, semnalele retiniene pentru a actualiza permanent câmpul receptor vizual al neuronului premotor, folosind drept reper informațiile despre poziția brațului? Această întrebare și altele corelate vor constitui un important punct focal al cercetărilor din anii următori.

Conștiința: o provocare pentru secolul următor

Poate cea mai mare problemă nerezolvată din domeniul percepției vizuale, al memoriei și, mai mult, al întregii biologii constă în analiza conștiinței. Aceasta este o problemă deosebit de dificilă, în parte deoarece nu există un acord larg în privința a ce anume constituie o soluționare reușită. Există totuși un acord cum că o soluționare reușită ar presupune cel puțin clarificarea a două chestiuni principale aflate în centrul studiilor asupra conștiinței: 1) *conștientizarea* lumii senzoriale și 2) *voința*, controlul voluntar al gândurilor și sentimentelor.

În această secțiune ne ocupăm de conștientizare, concentrându-ne asupra a două dintre componentele sale: orientarea atenției spre semnalele senzoriale în prezența și în absența stimulilor (a imaginilor). Apoi vom trece la discutarea voinței, concentrându-ne asupra autoreglării gândurilor, sentimentelor și acțiunilor. Aceste două probleme sunt relevante pentru conștiință și totodată maleabile și, ca urmare, ilustrează cum poate fi disecată biologic conștiința.

La fel ca alte probleme din biologie, aceste componente ale conștiinței pot fi abordate și pe căi reduționiste, și pe căi holiste. O abordare reduționistă ar privi aceste aspecte ale conștiinței la nivelurile genetic, sinaptic și celular. Totuși, în cazul conștiinței este greu de imaginat o soluție care să nu necesite și înțelegerea vastelor rețele neuronale subiacente cogniției, acțiunii și afectivității. După părerea noastră, direcția potrivită în căutarea rezolvării problemelor conștiinței constă în corelarea cu succes a înțelegerii la toate aceste niveluri, de la gene la comportament. În această secțiune încercăm să ilustrăm această abordare integrativă în raport cu orientarea față de stimulii senzoriali, cu reprezentarea și cu autoreglarea. În sfârșit, vom examina cât de departe ne vor duce aceste abordări științifice în înțelegerea celor mai subiective aspecte ale conștiinței.

Abordările riguroase „de sus în jos” ale conștiinței au fost limitate de lipsa metodelor bune de clarificare a activității populațiilor de celule. Folosirea metodelor de neuroimagistică în ultimul deceniu a făcut posibilă observarea activității unui număr mare de neuroni la subiecți umani în timpul studierii conștientizării de către aceștia a lumii senzoriale și controlului voluntar al gândurilor și sentimentelor (Posner și Raichle, 1994, 1998). Studiile cognitive folosind aceste metode imagistice, cum ar fi tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și imagistica funcțională prin rezonanță magnetică (RMN-f), se bazează pe modificările de intensitate a irigării cu sânge și de oxigenare a sângelui ce survin în zone localizate ale creierului atunci când neuronii își intensifică activitatea (Raichle, 1998; Rosen *et al.*, 1998). Aceste metode au fost aplicate cu oarecare succes în studierea orientării atenției, a reprezentării vizuale și a reglării stărilor cognitive și afective. În fiecare dintre aceste domenii, componentele funcționale individuale s-au dovedit a fi surprinzător de bine localizate; totuși, fiecare dintre funcțiile majore ale conștiinței — cum ar fi orientarea atenției spre stimulii senzoriali și voința — presupune nu doar o componentă funcțională, ci mai multe. Ca urmare, fiecare funcție a conștiinței pare să implice mai multe rețele, iar acestea sunt distribuite într-o varietate de arii cerebrale. Din fericire, complexitatea imensă a problemelor a devenit într-o câțva mai abordabilă prin folosirea modelelor animale corespunzătoare. În cel mai bun caz, ca în situația studiilor asupra analizatorului vizual, s-a dovedit posibilă corelarea activității neuronale studiate la nivel celular la primate, altele decât omul, cu activitatea unor rețele neuronale mari, studiate la nivelul acelorasi arii cerebrale, dar pe subiecți umani, folosind imagistica cerebrală (Tootell *et al.*, 1998). Deși rezultatele nu sunt definitive, ele arată că anumite

Orientarea atenției spre stimulii senzoriali

Originea studierii moderne a atenției senzoriale

Studierea modernă a atenției poate fi urmărită în trecut până în anul 1958, la publicarea de către Donald Broadbent a unei monografii intitulată *Perception and Communication* (Broadbent, 1958). Broadbent a avansat ipoteza că, atunci când ne concentrăm atenția asupra unui obiect, excluzând alte obiecte înconjurătoare, focalizarea atenției selective necesită un filtru care să rețină mesajele venite pe canalele cărora nu li se acordă atenție. Potrivit concepției lui Broadbent, atenția este o aptitudine superioară, atât de dezvoltată la unii oameni, încât le permite să execute sarcini remarcabile, cum ar fi traducerea simultană. Această aptitudine le permite chiar și subiecților neantrenați să aibă un rol în trierea elementelor mediului lor, ocupându-se numai de anumiți stimuli și excluzându-i pe alții. Deși această concepție a fost pusă la îndoială de mai multe ori în cele patru decenii trecute de când a fost avansată, chiar și cei mai înverșunați critici ai lui Broadbent i-au adoptat maniera generală de abordare. În secțiunea următoare începem să explorăm implementarea la nivel neuronal a tipului de atenție selectivă studiat de Broadbent.

Toate ariile vizuale, inclusiv cortexul vizual primar (V1), pot fi influențate de comutarea atenției

Pentru a vă face o idee despre maniera în care se implică ariile cerebrale în selectarea unui stimul, gândiți-vă la sarcina căutării unui fișier pe desktopul computerului dumneavoastră. Dacă desktopul este plin de fișiere, va trebui să-l căutați pe cel dorit. Această căutare poate fi însoțită de mișcări oculare, dar dacă obiectele sunt apropiate unele de altele, căutarea ar putea să implice comutări mascate ale atenției, fără mișcări oculare. Sarcinile vizuale de acest tip presupun acțiunea coordonată a două rețele cerebrale de mari dimensiuni. O rețea, calea vizuală ventrală, despre care am discutat în secțiunea anterioară, se ocupă de obiecte și de recunoașterea formei, fiind necesară pentru obținerea identității fiecărui fișier. A doua rețea — situată la nivelul cortexului parietal posterior al căii vizuale dorsale — este legată de actul comutării atenției spre

locurile unde s-ar putea găsi fișierul. Michael Goldberg și Robert Wurtz (1972) au efectuat primele studii asupra căii dorsale. Ei au descoperit că celulele din cortexul parietal posterior al maimuțelor în stare de vigilență reacționează diferit la stimuli identici, în funcție de prezența sau absența atenției acordate de maimuță stimulului respectiv (Figura 6-18). Când maimuța îi acorda atenție, celula descărca impulsuri mult mai intens decât atunci când ignora stimulul. Aceste rezultate au oferit primele date la nivel celular cum că există o corelație între neuronii cortexului parietal și atenția față de poziția obiectelor vizuale. Odată cu apariția neuroimagisticii a devenit posibilă vizualizarea rețelei distribuite a ariilor cerebrale implicate în atenție la om. Această rețea include câmpurile oculare frontale, coliculi superiori și lobul parietal posterior, toate acestea fiind implicate și în mișcările oculare (Corbetta, 1998).

Studiile desfășurate de Robert Desimone și colegii săi au vizat rolul căii vizuale ventrale (în special ariile V4 și IT) în controlul atenției. O paradigmă tipică presupune mai întâi identificarea selectivă a stimulului pentru un neuron cortical. Să presupunem, de exemplu, că neuronul studiat reacționează bine la o dungă de lumină roșie și slab la o dungă verde atunci când acești stimuli sunt plasați, individual, în câmpul receptor neuronal. În acest punct, ambii stimuli — dunga roșie și cea verde — erau plasați *simultan* în câmpul receptor al celulei. Dacă animalul era instruit să acorde atenție stimulului „bun” (dunga roșie), atunci neuronul reacționa bine. Dacă însă animalul era instruit să acorde atenție stimulului „slab” (dunga verde), răspunsul era, în mod corespunzător, slab — *în ciuda faptului că stimulul retinian era același în ambele cazuri*. Desimone și colegii săi au interpretat aceste rezultate ca pe dovezi ale micșorării câmpului receptor pentru a se conforma stimulului căruia i se acordă atenție, excluzându-se astfel stimulul ignorat și instituindu-se un mecanism de filtrare de tipul celui postulat de Broadbent (vezi Desimone și Duncan, 1995, pentru o trecere în revistă).

Zona vizuală exactă care va fi influențată în maniera revelată de aceste studii de fiziologie pare să depindă de sarcina dată subiectului (Desimone și Duncan, 1995; Kastner *et al.*, 1999; Posner și Gilbert, 1999). Studiile de imagistică au arătat că dacă oamenilor li se cere să acorde atenție mișcării țintei, activitatea se intensifică într-o arie cerebrală sensibilă la mișcare de la nivelul căii vizuale dorsale (aria MT). Cu totul alte arii vizuale devin active în cazul atenției la alte atribute ale stimulului, cum ar fi culoarea sau orientarea (Corbetta *et al.*, 1991). Când atenția este comutată asupra unei noi poziții, activitatea neuronilor din zona ventrală, a recunoașterii obiectelor, se intensifică chiar înainte ca în locul respectiv să fie prezentată vreo țintă (Kastner *et al.*, 1999).

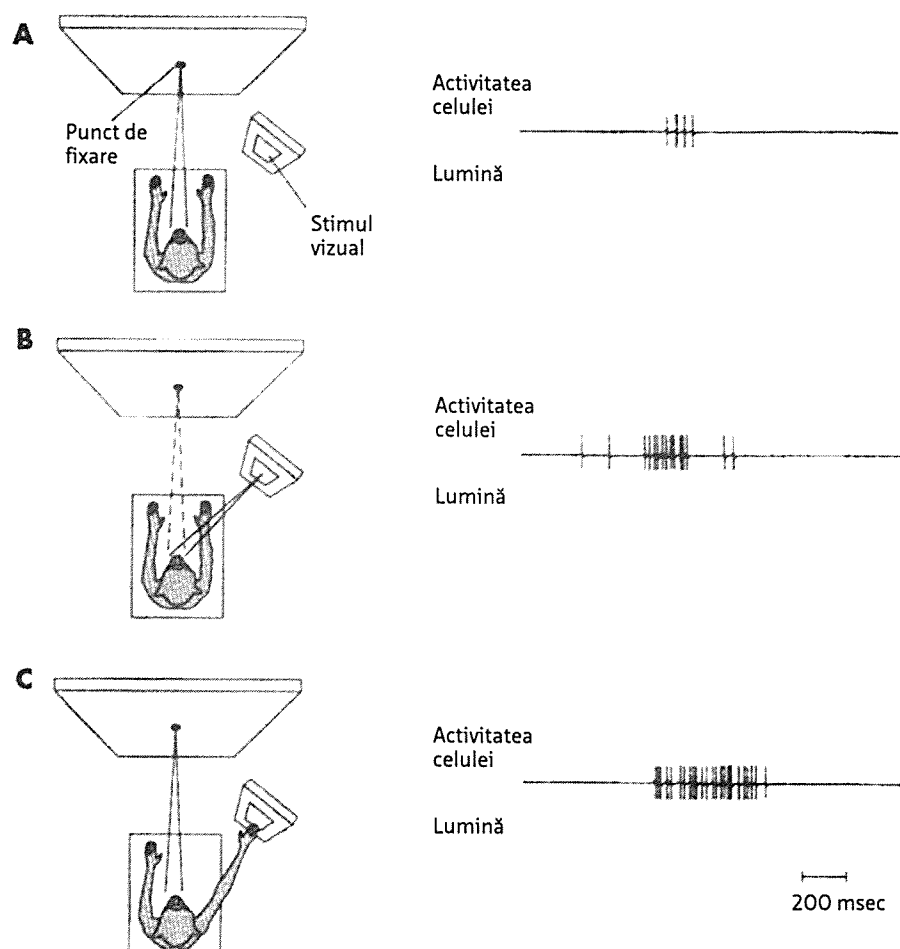


Figura 6-18. Influența atenției asupra reacției neuronilor corticali.

Neuronii cortexului parietal posterior al unei maimuțe reacționează mai eficient la un stimul atunci când animalul este atent la acel stimul.

(A) Un fascicul luminos determină doar câteva potențiale de acțiune la nivelul unei celule atunci când privirea animalului este ațintită în altă parte decât la stimul.

(B) Activitatea aceleiași celule se intensifică atunci când animalul ia notă vizual de stimul printr-o mișcare oculară sacadată.

(C) Activitatea celulei se intensifică și mai mult când maimuța atinge fasciculul, chiar și fără mișcare oculară.

Sursă: Din Wurtz și Goldberg, 1989, ilustrat în Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T: *Principles of Neural Science*, ediția a patra. New York, McGraw-Hill, 2000.

Există o distincție fundamentală între atenția focală și atenția la fond

Desigur, într-un anumit sens, ești conștient de toate obiectele de pe desktopul tău, chiar și fără a încerca să te concentrezi la ele. Totuși, când se fac teste atente ce presupun operarea de schimbări într-o scenă vizuală complexă, aceste teste arată că, atunci când atenția este concentrată asupra unui anumit obiect, alte obiecte din tablou, chiar și cele mari și importante, pot fi modificate fără ca subiectul să devină conștient că a survenit o schimbare (Rensink *et al.*, 1997). Astfel, deși atenția poate fi îndreptată eficient spre un eveniment nou, schimbările survenite în locuri spre care atenția nu se îndreaptă sunt conștientizate surprinzător de puțin. Ca urmare, este util să diferențiem *atenția focală*, care permite descrierea amănunțelor scenei, de *atenția la fond*, care formează conștientizarea generală a scenei din jurul nostru. Deși amândouă sunt aspecte ale conștiinței, mecanismele neurobiologice subiacente pot să se deosebească mult. Pare probabil ca atenția la fond să depindă în principal de arii cerebrale posterioare. Prin contrast, atenția focală, care este comutată deseori de la un obiect la altul în urma instrucțiunilor, poate să depindă de arii anterioare, ce au de a face cu controlul voluntar al acțiunii.

Este posibil să existe doar un număr mic de rețele care deservește atenția și ele pot fi diferențiate la nivel celular și chiar la cel molecular

Pare probabil ca atenția să influențeze computația neuronală ce are loc în majoritatea ariilor corticale. Mai mult chiar, există un număr surprinzător de mare de regiuni cerebrale la nivelul cărora pot fi demonstrate influențele atenției. Totuși, se crede că aceste efecte își au originea într-un număr mic de rețele ce execută diferite funcții.

Spre exemplu, un stimul vizual nou servește atât la alertarea organismului, cât și la orientarea atenției spre locația stimulului. Această distincție poate fi demonstrată folosindu-se semnale separate pentru alertare și orientare. Un semnal de alertare îi dă maimuței informații despre momentul apariției unei ținte, însă nu și despre locul unde se va afla ținta. Un semnal de orientare îi dă maimuței informații specifice despre locul unde se va afla ținta și, astfel, îi permite să-și mute atenția spre locul indicat. În modificarea gradului de vigilență și în comutarea atenției spre stimul sunt implicate două rețele

362 cerebrale separate, ambele situate în lobul parietal, dar care folosesc sisteme de transmițători chimici identificabil diferite. Astfel, influența semnalelor de alertare este redusă de medicamentele care blochează activitatea norepinephrinei, însă aceste medicamente nu influențează orientarea. Prin contrast, medicamentele care blochează activitatea colinergică afectează orientarea spre semnal, însă nu reduc efectul de alertare (Marrocco și Davidson, 1998). Aceste studii de farmacologie ilustrează cum putem să despărțim un simplu act de atenție față de un eveniment nou în două componente distincte și să indicăm atât sistemele anatomice, cât și mecanismele sinaptice modulatorie implicate.

Constatările pe pacienți confirmă importanța sistemelor neuronale răspunzătoare de alertare și de orientare pentru starea normală de vigilență față de lumea din jur. Accidentele vasculare cerebrale care afectează irigarea cu sânge a cortexului parietal posterior pe partea dreaptă determină incapacitatea orientării atenției față de partea stângă a mediului, partea opusă leziunii. Pacienții care suferă de aceste leziuni de emisferă dreaptă prezintă deficite marcate la nivelul imaginii corporale și al percepției relațiilor spațiale. Deși senzațiile lor somatice sunt intacte, acești pacienți pot să ignore (să neglijeze) aspectele spațiale ale tuturor aferențelor senzoriale din jumătatea stângă a corpului lor și a spațiului extern și ignoră jumătatea stângă a oricărui obiect vizual cu care se confruntă. Spre exemplu, pacienții cu sindrom de „neglijare spațială unilaterală” văd o perturbare severă a capacității de a copia figuri desenate. Acest deficit poate fi atât de grav, încât pacientul desenează o floare cu petale doar pe partea dreaptă a plantei. Când i se cere să copieze un ceas, pacientul poate să ignore cifrele din jumătatea stângă și să încerce să le introducă pe toate în partea dreaptă sau să le deseneze pe margine, depășind cadranul ceasului (Figura 6-19). Acești pacienți pot, de asemenea, să ignore jumătatea stângă a corpului lor și să omită să îmbrace, să dezbrace și să spele partea afectată.

Dificultăți de orientare mai puțin spectaculoase, dar similare însoțesc pierderea de neuroni parietali cauzată de afecțiuni degenerative cum ar fi demența Alzheimer (Parasuraman și Greenwood, 1998). În aceste cazuri, stimulii care se adresează direct zonei lezate și care ar determina în mod normal orientarea atenției ar putea să nu mai aibă acest efect și, în consecință, persoana poate să nu fie deloc conștientă de acești stimuli.

Numeroși cercetători sunt de acord cu opinia lui Francis Crick că, probabil, conștientizarea senzorială este cel mai abordabil sector pentru înțelegerea riguroasă a conștiinței la un nivel mecanicist. Ca urmare, numeroase cercetări s-au concentrat recent asupra studierii orientării față de stimulii senzoriali.

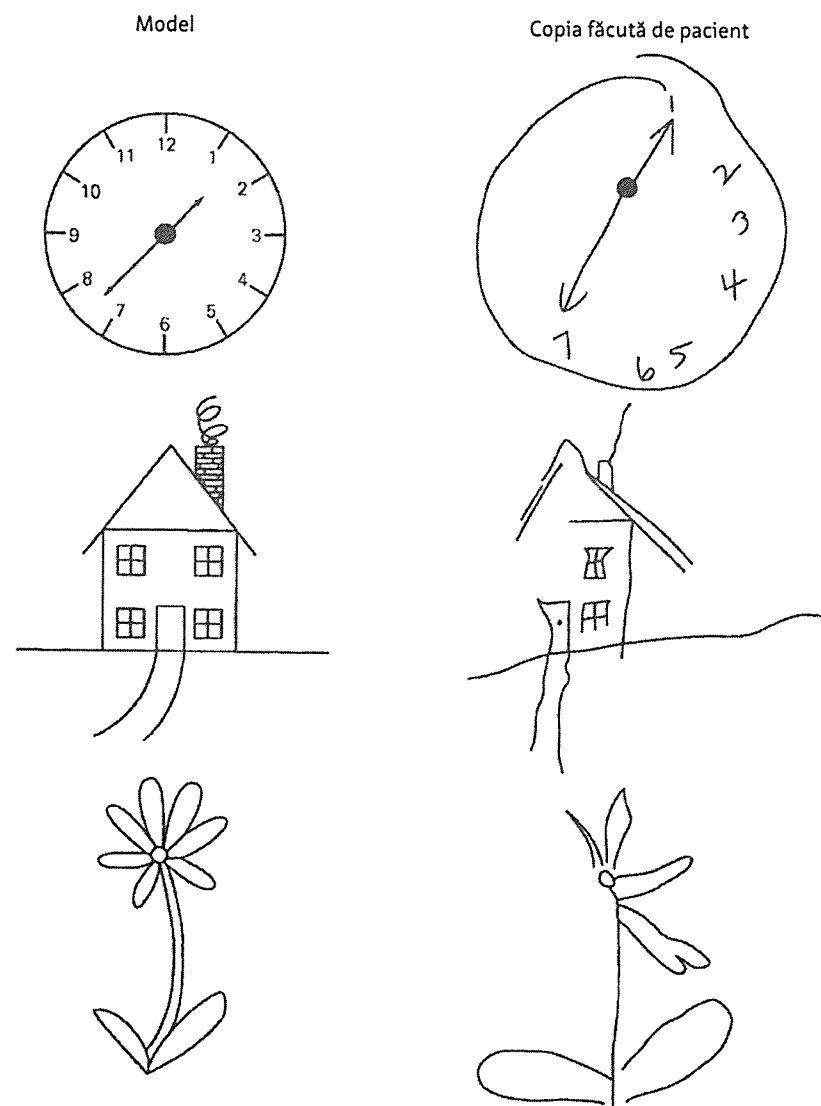


Figura 6-19. Contribuția cortexului parietal posterior la atenția vizuală.

Cele trei desene din dreapta au fost executate după modelele din stânga de pacienți cu „neglijare vizuală unilaterală” după lezarea cortexului parietal posterior drept.

Sursă: Din Bloom și Lazerson, 1988, ilustrat în Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.: *Principles of Neural Science*, ediția a patra. New York, McGraw-Hill, 2000.

Descoperirea că atenția poate să influențeze activitatea cortexului vizual primar (aria 17) le-a permis investigatorilor să exploreze efectele atenției la nivelul unei arii vizuale ale cărei alte trăsături celulare și fiziologice și caracteristici anatomice sunt foarte bine caracterizate (Posner și Gilbert, 1999). Ca urmare, demersurile asupra ariei 17 oferă prilejul de a preciza ce structuri și funcții celulare pot fi modificate de actul orientării atenției.

În prezent există și metode de explorare a consecințelor atenției asupra vieții naturale a organismului. O direcție a cercetărilor actuale presupune studierea dezvoltării mecanismelor de orientare la sugar. Aceste studii arată că, în primul an de viață, capacitatea orientării atenției spre stimulii vizuali este supusă unei maturări substanțiale. Spre exemplu, un sugar de două-patru luni are mari dificultăți în a se detașa de un factor de atracție vizual puternic. Dacă factorul de atracție este o tablă de șah, dificultatea desprinderii îi poate crea sugarului disconfort; dacă factorul de atracție este reprezentat de ochii mamei, lipsa interacțiunii poate influența dezvoltarea legăturii între părinte și sugar. Cu timpul, mecanismele parietale implicate în orientarea atenției se maturează; ele par să-i permită sugarului să-și comute atenția de la factorii de atracție puternici. Astfel, la patru luni, sugarii pot începe să-și miște ochii în anticiparea apariției unui stimul vizual. Capacitatea de a prezenta mișcări oculare anticipatorii demonstrează o influență a învățării asupra orientării, asupra locului către care își dirijează sugarul atenția.

Maturarea capacității de orientare față de stimulii vizuali are consecințe spectaculoase asupra reacției sugarului la nou și asupra capacității sale de a ști unde să privească. La patru luni și la vârste mai mari, părintele poate să regleze afectele negative folosind distragerea, orientând atenția sugarului spre un stimul nou (Posner și Rothbart, 1998). În mod necesar, dezvoltarea capacităților de orientare se corelează în mare măsură cu maturarea unor căi specifice între arii neuronale. Apariția formelor noi de neuroimagică ne-ar putea permite să urmărim parcursul temporal al maturării căilor necesare pentru dezvoltarea orientării și, astfel, să ne ofere o nouă modalitate de a explora mecanismele acestor schimbări survenite pe parcursul dezvoltării la sugari și copii (Conturo *et al.*, 1999).

Reprezentarea

Reprezentarea se deosebește de percepție prin eficiența codificării

Reprezentările (imaginile) vizuale sunt un exemplu excelent de eveniment pur psihic și, ca atare, constituie o poartă promițătoare pentru studiile de neurobiologie asupra conștiinței. Reprezentările par să aibă caracter senzorial, chiar dacă nu este prezent niciun stimul senzorial. În prima parte a secolului XX, reprezentările vizuale puteau fi studiate numai prin metoda descrierii verbale și prin strângerea sistematică a rapoartelor (Galton, 1907). Întrucât comportamentaliștii considerau că natura subiectivă a imaginilor nu va permite niciodată o abordare științifică, studierea reprezentării a fost abandonată în mare măsură. În perioada ce a urmat celui de-al Doilea Război Mondial, reprezentarea a redevenit un obiect de studiu al psihologiei cognitive moderne și au fost elaborate cu succes metode experimentale obiective pentru cercetarea caracteristicilor acestor evenimente psihice (vezi Kosslyn, 1980, pentru o analiză).

În prezent este posibilă studierea mecanismelor cerebrale ale reprezentării la oameni și la animale

În prezent este posibil să concepem teste obiective pentru reprezentare. Dacă unui subiect de test i se dă denumirea unei litere (de exemplu R) și un unghi de orientare (75 grade), majoritatea oamenilor pot să construiască o imagine a literei R la unghiul corect. Dacă li se arată apoi stimuli vizuali care prezintă litera R în poziția normală sau în oglindă, ei pot să construiască rapid o reprezentare a literei R orientată în același unghi ca în cazul stimulului. De fapt, reacționează mai rapid la stimuli al căror unghi de orientare concordă cu cel al literei R imaginate decât la cei prezentând litera R în poziție verticală (Cooper și Shepard, 1973).

Însă dacă un subiect este testat cerându-i-se să creeze o reprezentare vizuală a unui cuvânt relativ lung, cum ar fi „dovleac”, majoritatea oamenilor cred că pot face acest lucru, până când li se cere să execute o sarcină obiectivă pe baza primei, cum ar fi să spună cuvântul pe litere, de la coadă la cap. Dificultatea întâmpinată când i se cere subiectului să spună pe litere, de la coadă la cap, un cuvânt cum ar fi „dovleac” i-a determinat pe Weber și Harnish (1974) să se îndoiască dacă există într-adevăr o reprezentare (imagine) a cuvântului

„dovleac”. Ei au comparat performanța subiecților atunci când un cuvânt-stimul ca „dovleac” era prezent fizic (situație perceptivă) și atunci când trebuia creat ca reprezentare (situație imaginară). În cazul cuvintelor scurte, de trei sau cinci litere, subiecții prezintă același timp de reacție pentru o situație a reprezentării ca în cazul situației perceptive (Weber și Harnish, 1974). Așadar, reprezentarea poate într-adevăr să producă o imagine remarcabil de eficientă, dar ea este totodată relativ limitată la doar circa trei până la cinci elemente separate. Prin contrast, majoritatea oamenilor pot să rețină în memorie circa șapte-opt litere.

De asemenea, crearea unei reprezentări vizuale durează mai mult decât furnizarea unei denumiri. Dacă vi se cere să vă imaginați fiecare literă mică a alfabetului, pe rând, parcurgerea întregului alfabet vă va lua între 10 și 20 de secunde, mult mai mult decât dacă ați denumi literele în gând. Așadar, crearea reprezentărilor este o sarcină complexă, alcătuită din numeroase operații mintale. În consecință, în ea sunt implicate numeroase zone ale creierului (Kosslyn, 1994).

Posibilitatea de a studia creierul în timp ce oamenii construiesc și inspectează reprezentări vizuale a îmbogățit mult domeniul de cercetare al formării imaginii (Kosslyn, 1994). Aceste studii au arătat că majoritatea ariilor vizuale implicate în recunoașterea tiparelor și în orientarea atenției sunt recrutate și în timpul reprezentării vizuale. Suprapunerea ariilor recrutate pentru perceperea realului și pentru reprezentarea de obiecte vizuale este substanțială. Este clar că reprezentarea vizuală folosește același aparat al percepției vizuale și aceleași sisteme ale atenției vizuale care ar fi implicate dacă stimulul ar fi prezentat în *mod real* organului de simț.

Această constatare este sprijinită și de dovezi clinice. Studiile pe pacienți cu leziuni ale cortexului parietal posterior drept care determină o „neglijare vizuală” în perceperea *obiectelor reale* perturbă și experiența reprezentării jumătății stângi a unei imagini vizuale (Bisiach și Luzzatti, 1978). Acest defect de reprezentare a fost descris pentru prima oară într-un studiu fascinant efectuat de Bisiach și Luzzatti pe un grup de pacienți din Milano care aveau cu toții leziuni de lob parietal *drept*. În timp ce se aflau în sala de examinare a spitalului, pacienților li s-a cerut să-și imagineze că se află în piața principală a orașului, Piazza del Duomo, cu fața spre catedrală, și să descrie din memorie clădirile importante ce mărginesc piața. Subiecții au identificat din memorie toate clădirile de pe partea dreaptă a pieței (ipsilateral față de leziune), însă nu și-au putut aminti clădirile de pe partea stângă, deși erau foarte familiarizați cu ele.

Pacienților li s-a cerut apoi să-și imagineze că se află pe latura opusă a pieței, pe treptele catedralei, astfel încât partea dreaptă și cea stângă să fie inversate.

Din această poziție imaginară, pacienții au putut să numească clădirile pe care nu fuseseră capabili anterior să le identifice, însă nu au izbutit să identifice sau să numească clădirile pe care le enumeraseră anterior. Pacienții au descris de această dată ceea ce neglijaseră înainte și au neglijat ceea ce descrieseră înainte, fapt ce sugerează că păstraseră în memorie cunoștințe integrale despre spațiul respectiv. Acești pacienți au pierdut în schimb *accesul* la amintirile asociate cu jumătatea corpului opusă leziunii, indiferent cu fața spre ce reper își imaginău că stau.

Studierea pacienților cu leziuni la nivelul cortexului parietal posterior drept a prilejuit trei revelații. În primul rând, aceste leziuni duc în mod obișnuit la o perturbare a orientării atenției. În al doilea rând, pacienții care neglijază latura stângă a corpului lor după lezarea lobului parietal drept prezintă o perturbare nu doar a reprezentării corticale a propriului corp, ci și a reprezentării spațiului extern. Mai concret, ei neglijază stimulii vizuali situați de acea parte a corpului. În al treilea rând, pacienților cu sindromul neglijării le lipsește totodată accesul la amintirile cu care pot fi comparate percepțiile de pe partea neglijată a corpului. Astfel, acești pacienți neglijază nu doar obiectele externe reale, ci și obiectele din memorie. În sfârșit, leziunile duc nu doar la perturbări ale relațiilor perceptive spațiale, ci de regulă duc și la o perturbare a dirijării atenției (Figura 6-20A).

A fost posibilă chiar și elaborarea unui model animal al rotației imaginare de tipul celei descrise anterior (Georgopoulos *et al.*, 1989). Maimuțele au fost învățate să miște o manetă într-o direcție aflată într-un unghi de 90 grade față de o lumină-țintă. Înregistrările efectuate la nivelul celulelor sistemului motor arată că imediat după ce se aprinde lumina, setul de celule active are un vector echivalent care ar duce la mutarea membrului direct spre lumină. Totuși, într-un interval de 0,25 secunde, populația de celule se modifică pentru a calcula un vector aflat la unghiul corespunzător, de 90 de grade. Studiile imagistice asupra rotației imaginare la om au arătat că, atunci când rotația implică mâna proprie, sunt implicate și ariile cerebrale motorii, și lobul parietal (Parsons și Fox, 1998).

Studiile viitoare asupra reprezentării pot explora influența învățării și diferențele individuale

În mod tradițional, reprezentarea a fost definită prin descriere subiectivă, însă acest lucru nu mai este necesar. Acum se poate ști când analizatorul vizual

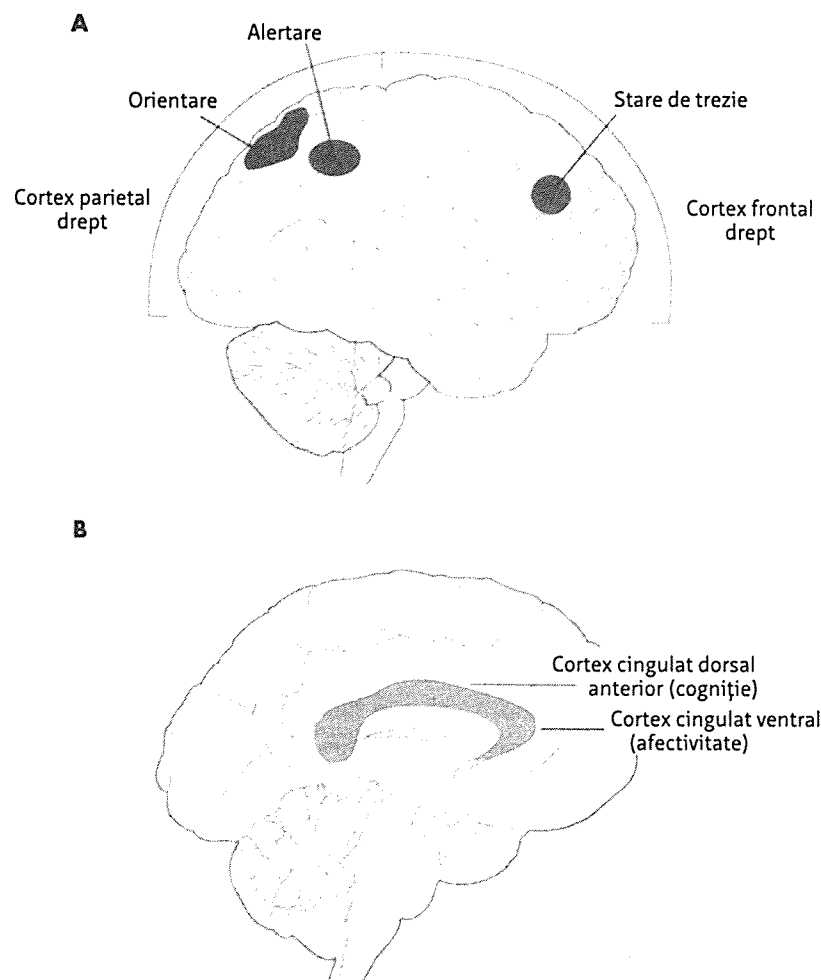


Figura 6-20. Localizarea funcției de alertare și a celei afective.

(A) Localizarea funcției de alertare și a celei de orientare la nivelul lobului parietal. O schemă a suprafeței laterale a creierului uman, prezentând relația dintre mecanismul de alertare și cel de orientare de la nivelul lobului parietal drept și aria stării de trezie de la nivelul cortexului frontal drept.

(B) Localizarea regiunilor corticale implicate în stările cognitive și afective. O schemă a regiunii mediane a creierului uman prezentând cortexul cingulat dorsal anterior, care pare să fie implicat în monitorizarea și/sau reglarea activității cognitive, și porțiunile ventrale ale cortexului cingulat, care par a fi legate de reglarea afectivă.

Sursă: (A) Oferit de M. Posner. (B) Adaptat după Bush *et al.*, 1998.

a fost activat de sus în jos, chiar dacă persoana nu este conștientă de faptul că a fost folosită vreo formă de reprezentare. Spre exemplu, când citesc o descriere vie, oamenii creează deseori o reprezentare vizuală a scenei, iar cuvintele individuale pot să evoce imagini legate de sensul lor. Unii oameni sunt conștienți de aceste reprezentări, dar alții neagă că ar avea vreo experiență vizuală subiectivă. Acum putem stabili, prin studiile imagistice corespunzătoare, dacă reprezentările diferă de la un om la altul, concordant cu declarațiile lor, sau dacă reprezentările sunt aceleași, însă doar unele ating pragul necesar pentru declararea verbală a conștientizării.

Oamenii normali pot să declare dacă au creat sau nu o reprezentare, dar în unele cazuri, reprezentările pot fi patologice, așa cum este cazul vocilor auzite de schizofrenicii paranoizi, care sunt atribuite unor forțe din afară, sau cazul halucinațiilor cauzate de droguri. Leziunile liniei mediane frontale pot avea ca efect atribuirea controlului asupra propriei mâini unor forțe străine (G. Goldberg, 1985). Pare foarte probabil ca rețelele de nivel înalt ale atenției care fac apel la această regiune mediană frontală să permită cunoașterea faptului că informația a fost generată în plan intern. Aceste rețele sunt implicate în mod normal în controlul voluntar al acțiunilor. Credința patologică existentă la unii schizofrenici cum că gândurile proprii sunt controlate de o entitate exterioară ar putea să rezulte din anomalii de reglare a acestor rețele. În secțiunea următoare vom examina funcționarea acestor rețele frontale pentru a putea înțelege mai bine controlul conștient al comportamentului.

Controlul executiv include voința drept componentă principală

Anumite arii de la nivelul liniei mediane frontale par a fi importante în controlul voluntar al cogniției și afectivității

Oamenii normali au un sentiment subiectiv puternic al intențiilor lor. Au o senzație clară că dețin controlul voluntar asupra comportamentului lor. Aceste senzații subiective ale intențiilor și controlului voluntar pot fi verbalizate liber. Mai mult chiar, adresarea de întrebări privind obiectivele sau intențiile persoanei constituie probabil indicatorul cu cea mai mare capacitate predictivă al comportamentului său în timpul rezolvării de probleme (Newell și Simon, 1972). Importanța intenției este ilustrată și de pacienții cu leziuni frontale (Duncan, 1986) sau de pacienții cu tulburări psihice (Frith și Dolan, 1998) care

prezintă perturbări ale controlului voluntar al comportamentului sau ale sentimentului subiectiv al controlului. Care sunt mecanismele neuronale ale controlului voluntar?

Norman și Shallice (1986) au argumentat că în situațiile în care procesele de rutină sau automate sunt inadecvate este necesar un sistem executiv al atenției. Între aceste funcții executive care nu sunt automate și nici de rutină se numără alegerea aferenței potrivite în caz de aferenței conflictuale, rezolvarea conflictului între reacții și monitorizarea și corectarea erorilor.

Amorsajul (*priming*) obținut prin activarea automată, în lipsa atenției, poate facilita timpul de reacție la stimul atunci când acesta este prezentat în mod conștient

Existența controlului executiv a devenit mai concretă în anii 1970 și 1980, când studiile cognitive au reușit pentru prima oară să separe controlul conștient al evenimentelor psihice de activarea automată a acelorași evenimente (Posner, 1978). Această separare a fost evidențiată prin amorsajul (*priming*) pentru un cuvânt-țintă prin intermediul unui cuvânt pregătitor cu sens corelat cu cel al cuvântului-țintă. Metoda este simplă. Subiecților li se dă de îndeplinit o sarcină asupra unui cuvânt-țintă. Spre exemplu, li s-ar putea cere să eticheteze cuvântul-țintă ca fiind cu sens sau nu ori să-l clasifice ca reprezentând un obiect viu sau nu. La unele probe, înaintea prezentării cuvântului-țintă, subiectului i se dă un cuvânt pregătitor, care apare pentru scurt timp pe ecran, fără niciun comentariu. Cuvântul de amorsaj ar putea fi corelat cu cel țintă (de exemplu: cuvânt pregătitor „jucărie”, cuvânt-țintă „păpușă”) sau necorelat (cuvânt pregătitor „jucărie”, cuvânt-țintă „stop”). Deși cuvântul pregătitor nu furnizează nicio informație directă cu privire la modul de a reacționa față de cuvântul-țintă, s-a constatat chiar și așa că acele cuvinte de amorsaj corelate scurtează timpul de reacție, iar cele necorelate îl lungesc, comparativ cu un semnal de avertizare neutru, care nu face decât să-i spună persoanei că va apărea o țintă.

Nu este necesar ca oamenii să acorde atenție cuvântului pregătitor și nici măcar să fie conștienți că a apărut pentru a beneficia de efectul de amorsaj. Acesta are loc oricum — dacă cuvântul pregătitor este urmat imediat de un zgomot vizual mascator (un input vizual aleator), astfel încât subiecții să nu conștientizeze identitatea cuvântului pregătitor. Totuși, efectele amorsajului au fost întru câtva diferite față de probele în care cuvântului pregătitor i s-a acordat în întregime atenție. Să ne gândim la situația în care oamenilor li se

dau o serie de ținte referitoare fie la ape, fie la părți ale corpului. Dacă cuvintele pregătitoare ambigue cum ar fi „braț” sunt urmate de o mască, astfel încât să nu poată fi raportate, ele servesc la îmbunătățirea performanței pentru cuvinte-țintă corelate cu ambele sensuri ale cuvântului (de exemplu „deltă” și „mână”). Însă când cuvântul de amorsaj „braț” este prezentat în contextul apelor și demascat, este pregătit numai sensul înrudit cu categoria probelor anterioare (ex. „deltă”) (Marcel, 1983).

James Neely (1977) a studiat folosirea conștientă a cuvintelor pregătitoare de către subiecții săi. Într-o situație, un cuvânt dintr-o categorie (ex. „animal”) a fost prezentat drept cuvânt pregătitor, iar subiecților li s-au dat instrucțiuni de a asocia categoria „animal” cu categoria „clădire”. Cuvintele-țintă din categoria „clădire” (de exemplu „fereastră”) au avut timpi de reacție mai mici decât cuvintele-țintă dintr-o categorie necorelată (de exemplu „conservă”). Subiectul activase voluntar categoria pentru care primise instrucțiuni. Dacă un anumit cuvânt-țintă din categoria animalelor (de exemplu „câine”) era prezentat după un interval foarte scurt, astfel încât subiecții să nu aibă suficient timp să treacă de la categoria pregătitoare „animal” la categoria prevăzută în instrucțiuni, „clădire”, au existat timpi de reacție rapizi la cuvântul „câine”. Însă dacă prezentarea cuvântului „câine” era amânată până când subiecții aveau ocazia să comute la categoria prevăzută în instrucțiuni, cuvântul-țintă „câine” determina un timp de reacție prelungit, din moment ce subiecții acordau acum atenție categoriei nepotrivite. În răstimp de o secundă, Neely a putut să identifice efortul conștient implicat în comutarea între categorii, prin influența sa asupra timpilor de reacție la cuvintele de amorsaj.

Există mai multe forme de amorsaj

Aceste constatări conferă un caracter real diferenței între controlul voluntar și conștient asupra evenimentelor psihice și aceleași evenimente declanșate de aferență în mod inconștient și automat. Amorsajul poate fi obținut în ambele moduri. În primul rând, amorsajul poate fi realizat prin activarea automată a unei căi, fără aportul atenției, facilitând timpii de reacție la itemii corelați. Această formă de pregătire poate fi întru totul subconștientă. Studiile de imagistică au arătat că pregătirea automată de acest fel se realizează prin reducerea irigării cu sânge a ariei cerebrale corelate cu procesarea țintei. Pentru amorsajul semantic, această reducere ar avea loc la nivelul ariilor cerebrale asociate cu sensul cuvântului (Demb *et al.*, 1995). Este ca și cum cuvântul

pregătitor ar regla fondul neuronal în așa fel încât să fie necesară participarea unui număr mai mic de neuroni pentru procesarea cuvântului-țintă. Poate ca o consecință a acestei activități generale reduse, o țintă pregătită, deși clasificată rapid, este deseori reamintită prost într-un test ulterior de reactualizare sau recunoaștere.

O a doua formă de amorsaj se realizează prin îndreptarea atenției spre informația semantică. Această formă a atenției pare să depindă nu de aria cerebrală asociată cu procesarea cuvântului, ci de rețele frontale diferite, și aceste informații sunt accesibile conștiinței persoanei. În interval de o secundă, subiecții pot să aleagă voluntar o categorie asociată, iar urmarea acestei alegeri este procesarea mai rapidă a țințelor corelate și procesarea întârziată a țințelor necorelate. Când se acordă atenție unei categorii, se facilitează timpul de reacție la elementele din categoria respectivă, însă cel la elementele din alte categorii este îngreunat față de valoarea pe care ar fi avut-o dacă n-ar fi existat amorsajul. Studiile de imagistică au sugerat că atenția îndreptată spre un calcul intensifică irigarea cu sânge a regiunii implicate. Așadar, amorsajul ar putea să fie determinat de mecanisme cerebrale diferite, care au consecințe diferite asupra performanței. Rămâne ca studiile viitoare să ne spună cum determină aceste două mecanisme de amorsaj modificări aparent opuse la nivel neuronal.

Cortexul cingulat dorsal anterior este esențial pentru controlul executiv

Să presupunem că sunteți întrebați câte obiecte vedeți între paranteze: [două, două, două]. Ați putea dori în primă instanță să spuneți „două”, chiar dacă răspunsul corect este „trei”. Aceasta, deoarece în mintea voastră există un conflict între *sensul* cuvântului citit și sarcina specifică de a spune *câte* cuvinte sunt prezente. Aceasta este o formă a efectului Stroop. Cel mai frecvent întâlnită formă a efectului Stroop survine atunci când unui subiect i se cere să numească culoarea cernelii cu care este scris un cuvânt atunci când culoarea cuvântului este în conflict cu sensul cuvântului (de exemplu atunci când cuvântul „roșu” este scris cu cerneală albastră). Aceste sarcini conflictuale presupun focalizarea atenției asupra elementului critic al sarcinii atunci când elementul respectiv trebuie să fie ales în condiții de concurență cu un element dominant. Studiile de imagistică asupra efectului Stroop determinat de un conflict între elemente tind să evidențieze o activitate foarte intensă la nivelul

cortexului cingulat dorsal anterior (vezi Figura 6-20B), deseori împreună cu arii de la nivelul ganglionilor bazali și al cortexului frontal lateral (Bush *et al.*, 1998). Din acest motiv, s-a crezut că cortexul cingulat dorsal anterior este implicat într-un anumit aspect al atenției focale sau executive (Carter *et al.*, 1999).

La fel ca în cazul oamenilor, maimuțele rhesus antrenate să asocieze cifre cu o cantitate evidențiază un conflict când trebuie să decidă care dintre două mulțimi prezentate conține numărul cel mai mare de elemente, atunci când între cele două există o relație de incompatibilitate (de ex. când mulțimea mai mare de obiecte este alcătuită din cifra mai mică). Maimuțele au făcut mult mai multe erori decât oamenii la probele de incompatibilitate, în ciuda faptului că proba respectivă a fost încercată de multe sute de ori (Washburn, 1994). Este ca și cum maimuțele ar avea o capacitate întru câtva mai redusă de a evita interferențele, în ciuda antrenării minuțioase.

La om, activitatea la nivelul cortexului cingulat anterior este corelată în general cu gradul de exersare sau de automatizare a sarcinii. Poate cel mai bun exemplu este cel al sarcinii în care subiecților li se cere să atribuie o utilizare fiecărui substantiv dintr-o listă (de exemplu „ciocan” — „a bate”). Există un conflict între rostirea cuvântului cu voce tare și sarcina cerută, de a genera utilizarea obiectului denumit de cuvânt. La prima prezentare a listei a existat o activare intensă a cortexului cingulat anterior, însă, după citirea cu voce tare a unei singure liste, activitatea de la nivelul cortexului cingulat dispare, fiind înlocuită de o activitate la nivelul cortexului insular anterior, o porțiune a scoarței cerebrale situată sub aria lui Broca (Raichle *et al.*, 1994). Atât cortexul insular anterior, cât și aria lui Broca sunt corelate strâns cu sarcina automată de citire a cuvântului cu voce tare. Studiile de imagistică au identificat două căi diferite de generare a întrebuintării obiectului denumit de un cuvânt. O cale este implicată atunci când este necesară gândirea conștientă pentru a genera un cuvânt. Această cale implică cortexul cingulat, împreună cu ariile laterale stângi ale scoarței cerebrale și cu partea dreaptă a cerebelului. O altă cale, mai automatizată, este folosită atunci când cuvintele au fost bine exersate, astfel că senzația căutării conștiente dispare. În acest caz, activitatea la nivelul cortexului cingulat (ca și la nivelul cortexului lateral și al cerebelului) dispare, observându-se în schimb activitate la nivelul ariei lui Broca și al cortexului insular anterior, structurile implicate de obicei în sarcinile automatizate de citire a cuvintelor cu voce tare.

Considerăm deseori că orientarea senzorială și reamintirea sunt corelate cu atenția focală. Totuși, o altă sursă de informații care face apel în mod frecvent la atenție este afectivitatea. Atunci când sunt prezentate cuvinte cu încărcătură afectivă în aceleași sarcini conflictuale descrise mai sus, se activează aria ventrală a cortexului cingulat anterior (vezi Figura 6-20 B). În unele experimente de neuroimagică, ariile cognitive și cele afective ale cortexului cingulat par să se inhibe reciproc (Drevets și Raichle, 1998). Astfel, când în sarcină sunt implicate stări afective puternice, aria dorsală este mai puțin activă decât în condiții de repaus, iar sarcinile de conflict cognitiv tind să reducă activitatea în regiunea ventrală a cortexului cingulat.

Dacă regiunea dorsală a cortexului cingulat este implicată în selectarea dimensiunilor unui stimul atunci când există un conflict între dimensiuni concurente, o idee rezonabilă ar putea fi aceea că regiunea dorsală are o funcție similară de selectare în cazul conflictului afectiv. Mai mult chiar, am discutat deja ideea că orientarea atenției în perioada prunciei servește drept unul dintre mijloacele prin care persoanele care asigură îngrijirea încearcă să-i distragă pe sugari de la exprimarea disconfortului. Controlul disconfortului este o preocupare importantă în prima copilărie, iar persoanele care asigură îngrijirea au sarcina de a regla mai întâi stările afective ale sugarului și apoi de a-l învăța pe copil să și le regleze singur. Poate că unele arii cerebrale care asigură reglarea afectivă în pruncie au dobândit capacitatea de a îndeplini aceleași funcții ca răspuns la dificultăți cognitive. Dacă această idee este corectă, copiii cu reglare afectivă ajunsă la un nivel avansat ar trebui să aibă un avantaj specific în reglarea conflictelor cognitive.

Știm că între copii există diferențe în ce privește capacitatea reglării afective. Acest lucru poate fi aflat de la persoanele care asigură îngrijirea atunci când li se pun întrebări concrete privind capacitatea copilului de a-și controla suferința, de a-și orienta atenția și de a fi sensibil la plăceri. Dimensiunea variațiilor individuale în ce privește reglarea a fost denumită *control voluntar* (*effortful control*). Studiile pe copii cu vârsta cuprinsă între șase și șapte ani au arătat că putem defini controlul voluntar prin scale ce măsoară concentrarea atenției, controlul inhibitor, intensitatea scăzută a plăcerii și sensibilitatea perceptivă (Rothbart *et al.*, 2000). Controlul voluntar prezintă o corelație negativă consecventă cu efectele negative, ceea ce concordă cu ideea că aptitudinea atenției poate contribui la atenuarea afectelor negative. Controlul

375 voluntar se mai corelează și cu performanța copiilor cu vârsta cuprinsă între doi și patru ani la sarcini Stroop care le cer să rezolve conflicte (Posner și Rothbart, 1998). Controlul voluntar mai este corelat cu empatia și cu achiziția conștiinței, adică a simțului comportamentului moral. Kochanska (1995) a constatat că diferențele individuale de control voluntar au implicații importante atât în ce privește inhibarea comportamentului antisocial, cât și în ce privește achiziția comportamentului prosocial. Copiii care pot să folosească în mod eficient atenția pentru a-și regla comportamentul au o capacitate mai bună de a inhiba reacțiile dominante (de exemplu izbucnirea agresivă, furtul) și sunt mai capabili să ia în calcul efectul acțiunii lor asupra altora.

Empatia și simțul moral sau conștiința morală se află în centrul socializării la copil. Legătura între rețeaua neuronală a atenției de la nivelul lobului frontal și conștiința morală ne-ar putea permite cel puțin să ne imaginăm cum ar putea fi studiate unele aspecte ale moralității la nivelul neuronal discutat mai jos în raport cu tulburările mentale.

Tulburările psihice care implică cortexul cingulat sugerează o conexiune între cogniție și afectivitate

Tulburarea deficitului de atenție este definită printr-un set de simptome cognitive și afective. Această tulburare este diagnosticată de regulă la copii, însă deseori rămâne prezentă până la vârsta adultă. Studiile de neuroimagică efectuate la adulți care suferă de tulburarea deficitului de atenție au fost efectuate în circumstanțe care le cer să execute o versiune numerică a efectului Stroop. În ea li se cere să reacționeze la numărul de elemente prezentate. Atunci când numărul a fost în conflict cu cantitatea indicată de cuvânt (de exemplu cuvântul „doi” prezentat de trei ori), adulții cu tulburarea deficitului de atenție au obținut performanțe doar puțin mai slabe decât persoanele normale la probele de conflict. Însă, spre deosebire de mecanismele de control normale, la adulții cu tulburarea deficitului de atenție nu se evidențiază activarea cortexului cingulat anterior. La ei apare însă o activitate mai intensă la nivelul cortexului insular anterior în probele de incompatibilitate (Bush *et al.*, 1999). Așa cum s-a sugerat în studiul pe asocieri de cuvinte prezentat mai sus, cortexul insular constituie o cale mai automatizată decât cortexul cingulat anterior, astfel că permite un control al sarcinii cu efort mai redus.

O altă tulburare care cauzează o perturbare a controlului voluntar, precum și alte probleme afective și cognitive este schizofrenia. Benes (1998) a descris

anomalii subtile ale cortexului cingulat anterior în analizele post-mortem asupra creierului schizofrenicilor. Ea argumentează că problema la nivelul cortexului cingulat anterior al creierului schizofrenicilor ar putea să constea într-o comutare a reglării dopaminei, de la celulele piramidale la cele extrapiramidale. Ea a mai argumentat că aceste schimbări la nivelul cortexului cingulat au legătură cu circuite care implică nucleul amigdalian și hipocampusul. Studiile pe schizofrenici oferă indicii la nivel celular cu privire la posibila reglare defectuoasă a cortexului cingulat anterior și în cazul deficitului de atenție.

Atât schizofrenia, cât și tulburarea deficitului de atenție au o bază genetică. Studiile pe familii în care este prezentă tulburarea deficitului de atenție au arătat că la unele dintre ele este prezentă o anumită alelă a receptorului 4 al dopaminei (LaHoste *et al.*, 1996; Smalley *et al.*, 1998). Aceste studii oferă unele posibile corelații celulare și genetice între problemele de atenție existente în diferite patologii.

Un viitor al studierii conștiinței

Am arătat că problema conștiinței poate fi considerată ca fiind alcătuită din două probleme subiacente: conștientizarea și voința. Studiile asupra orientării și asupra reprezentării se ocupă de prima, iar cele asupra autoreglării, de a doua. Pe măsură ce cercetările viitoare vor descifra organizarea rețelelor responsabile de atenție de la nivelul cortexului frontal, este posibil ca aceste două funcții să se dovedească a fi corelate. Studiile asupra scenelor complexe arată că prezentarea unui stimul nu duce în mod automat la conștientizarea nici măcar a aspectelor centrale ale scenei (Resink *et al.*, 1997). Chiar dacă subiecții declară că sunt conștienți de o întreagă scenă, ei devin conștienți de o schimbare numai atunci când li se atrage atenția asupra unei schimbări survenite în scenă. Am avansat ipoteza că ariile cerebrale posterioare implicate în orientarea față de stimulii senzoriali ar putea fi strâns corelate cu conștientizarea mediului, iar atenția focală ar putea fi asociată mai mult cu cortexul cingulat anterior și cu alte arii frontale legate de controlul voluntar. Poate că, abia atunci când vom înțelege bazele neuronale ale distincției între *atenția focală* față de aspecte limitate ale lumii externe și o *conștientizare ambientală* mai generală a scenei în ansamblul ei, vom putea înțelege componentele creierului legate de conștiința evenimentelor senzoriale (Iwasaki, 1993).

Rolurile exacte pe care le îndeplinește cortexul cingulat anterior în atenția de nivel superior încă nu sunt clare. Am aflat că până și actele de atenție foarte

simple, cum ar fi orientarea către stimuli senzoriali, implică o rețea de arii cerebrale care îndeplinesc funcții specifice. În timpul sarcinilor conflictuale, activarea cortexului cingulat anterior este însoțită de regulă de activitate la nivelul ariilor corticale frontale laterale și la nivelul ganglionilor bazali. Aflarea contribuției exacte a fiecăreia dintre aceste arii este un obiectiv important.

Rolurile atenției se corelează și cu alte chestiuni în afara celor discutate în mod obișnuit sub incidența termenului de „conștiință”. Recent au fost dezbătute pe larg contribuțiile biologiei la înțelegerea achiziției aptitudinilor de nivel înalt, cum sunt cele deprinse în școli (ex. Bruer, 1999). În unele sectoare, cum ar fi cel al rețelelor neuronale implicate în citire și aritmetică, s-au înregistrat progrese ample (Dehaene, 1997; Posner *et al.*, 1999). Ambele aptitudini necesită rețele ale atenției corelate cu cele prezentate în această secțiune. O înțelegere mai bună a acestor mecanisme ar putea ajuta la atingerea obiectivului de a aborda unele aspecte ale învățământului în maniere bazate pe neuroștiințe.

Încheiere

Care este viitorul neuroștiințelor în următorul mileniu? Am văzut progresele remarcabile și rapide înregistrate în înțelegerea semnalizării neuronale și sinaptice. Aceste progrese cer acum o abordare structurală pentru observarea structurii statice și dinamice a canalelor ionice, a receptorilor și a mecanismului molecular pentru convertirea postsinaptică a semnalelor și pentru transportul, fuzionarea și exocitoza presinaptică a veziculelor. Am înregistrat de asemenea unele progrese în analiza mecanismelor sinaptice elementare care contribuie la stocarea mnezică. Aceste studii au arătat că diferitele sisteme cerebrale mnezice par să folosească mecanisme sinaptice similare pentru stocarea cunoștințelor declarative și nedecarative. În mod similar, am ajuns să înțelegem, cel puțin în linii mari, dezvoltarea sistemului nervos. Inductorii, morfogenele, factorii de atracție și cei de respingere ai creșterii prelungirilor neuronale și moleculele ce organizează sinapsele au fost definite, conferind realitate la nivel molecular unor concepte care erau anterior învăluite în mister.

Progresele din aceste sectoare au făcut posibilă, la rândul lor, o neurologie cu baze moleculare, o neurologie care sperăm să poată aborda în sfârșit bolile cerebrale degenerative care ne-au sfidat atât de multă vreme cele mai bune demersuri științifice. Cu timpul, progresele din aceste sectoare ar putea să ofere de asemenea elucidări și poate soluții pentru cele mai debilitante boli psihiatrice și neurologice cu care se confruntă știința medicinei — schizofrenia,

depresia și boala Alzheimer. Această predicție conține implicit așteptarea ca, în viitor, biologia moleculară să poată aduce o contribuție la problemele sisteme ale neuroștiinței cognitive, așa cum a contribuit recent la cele ale semnalizării, plasticității și dezvoltării.

Progresele în ce privește înțelegerea la nivel celular a organizării sistemului somatosenzorial și a celui vizual făcute de Mountcastle, Hubel și Wiesel și adepții lor ne-au îndreptat interesul spre percepție și, în sens mai larg, spre psihologia cognitivă. Contactul între psihologia cognitivă și neuroștiințe ne-a oferit la rândul lui o nouă abordare a problematicei clasice a funcționării psihice, inclusiv a atenției și conștiinței. Atât în procesele senzoriale incipiente, cât și în sistemele perceptive și motorii superioare din punct de vedere cognitiv, găsim dovezi ce indică localizarea componentelor la nivelul unei rețele cu o mare întindere, care îndeplinește funcții complexe. Mai mult chiar, una dintre primele revelații cu privire la conștiință este faptul că ea are aceleași proprietăți ca și celelalte sisteme cognitive, în sensul că, asemeni văzului și acțiunii, poate fi descompusă în componente: atenție, imaginație și voință. Fiecare componentă este alcătuită dintr-un set de elemente secundare care pot fi localizate la nivelul unui sistem neuronal mai vast, distribuit. După ce am indicat această asemănare, trebuie totuși să admitem că, dintre toate sectoarele neuroștiințelor, de fapt dintre toate domeniile tuturor științelor, problemele percepției, acțiunii, memoriei, atenției și conștiinței ne furnizează cea mai mare dovadă a curențelor noastre de înțelegere, precum și cea mai mare provocare.

Chiar dacă am fi de acord că obiectivele științifice descrise aici ar putea fi adecvate pentru problematica conștientizării și a voinței, conștiința mai are un aspect care trebuie abordat, și anume natura *subiectivității*. Aspectul subiectiv al conștiinței este privit de filosofi ai minții precum Searle (1993, 1998) și Nagel (1993) ca fiind trăsătura ei definitorie și aspectul care ridică dificultățile cele mai mari pentru știință. Searle și Nagel argumentează că fiecare dintre noi receptează o lume de experiențe personale și unice și că acestea ne par mult mai *reale* decât experiențele altora. Ne resimțim ideile, dispozițiile și senzațiile proprii — reușitele și dezamăgirile, bucuriile și durerile — în mod direct, pe când ideile, dispozițiile și senzațiile altora putem doar să le aproximăm. Violetul pe care îl vezi tu și iasomia pe care o miroși sunt identice cu violetul pe care îl văd eu și iasomia pe care o miroș? Faptul că experiența conștientă este cât se poate de personală și puternic subiectivă ridică întrebarea dacă poate fi posibilă determinarea obiectivă a unor trăsături comune ale experienței. Argumentul spune că nu putem folosi aceleași simțuri pentru a ajunge la o înțelegere obiectivă a experienței.

În mod evident, ar trebui să fim pregătiți pentru posibilitatea existenței unor aspecte ale conștiinței care nu vor fi elucidate prin abordările prezentate în această analiză. Unii ar putea crede că tot ce este științific în studierea vieții este clarificat la toate nivelurile, de la cel molecular la cel comportamental, de ceea ce știm despre ADN. Alții, însă, ar putea să creadă că există probleme ce țin de ceea ce înseamnă a fi o ființă vie, care nu sunt explicate nici de cele mai detaliate cunoștințe despre ADN. Foarte probabil, numeroase chestiuni ce țin de conștientizare și de controlul voluntar vor fi explicate la toate nivelurile, de la gene la comportament. Aceasta ar putea constitui o teorie a conștiinței așa cum ADN-ul servește drept bază a oricărei analize științifice a ceea ce constituie viața. Chiar și așa, în prezent este greu să ne imaginăm cum vor putea progresele discutate mai sus, chiar dacă continuă și se intensifică, să rezolve toate problemele naturii subiective a experienței noastre. Lăsăm pe seama cititorilor revistelor *Cell* și *Neuron* din mileniul următor să stabilească măsura în care vor rezulta revelații despre conștiința umană din tipul de cercetare discutat aici.

Mulțumiri

Le mulțumim lui G. Gasic, E. Marcus și L. Pond pentru comentariile utile pe marginea manuscrisului, lui Harriet Ayers, Millie Pellan și Kathy MacArthur pentru ajutorul acordat în pregătirea textului și lui Ira Schieren, Sarah Mack și Charles Lam pentru ajutorul acordat în pregătirea figurilor. Multe dintre ilustrațiile folosite în acest articol sunt preluate din *Principles of Neural Science*, cu permisiunea McGraw-Hill. T.D.A., E.R.K. și T.M.J. sunt cercetători la Institutul de Medicină Howard Hughes.

Bibliografie

- Abel, T., Nguyen, P.V., Barad, M., *et al.*: Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell* 88: 615–626, 1997
- Adrian, E.D.: The analysis of the nervous system. Sherrington Memorial Lecture. *Proc R Soc Med* 50: 991–998, 1957
- Albright, T.D.: Form-cue invariant motion processing in primate visual cortex. *Science* 255: 1141–1143, 1992
- Albright, T.D.: Cortical processing of visual motion. *Rev Oculomot Res* 5: 177–201, 1993

- 380 Albright, T.D., Stoner, G.R.: Visual motion perception. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 2433–2440, 1995
- Albright, T.D., Desimone, R., Gross, C.G.: Columnar organization of directionally selective cells in visual area MT of the macaque. *J Neurophysiol* 51: 16–31, 1984
- Andersen, R.A., Essick, G.K., Siegel, R.M.: Encoding of spatial location by posterior parietal neurons. *Science* 230: 456–458, 1985
- Andersen, R.A., Snyder, L.H., Li, C.S., *et al.*: Coordinate transformations in the representation of spatial information. *Curr Opin Neurobiol* 3: 171–176, 1993
- Antonini, A., Stryker, M.: Development of individual geniculocortical arbors in cat striate cortex and effects of binocular impulse blockade. *J Neurosci* 13: 3549–3573, 1993a
- Antonini, A., Stryker, M.: Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. *Science* 260: 1819–1821, 1993b
- Armstrong, C.M., Hille, B.: Voltage gated ion channels and electrical excitability. *Neuron* 20: 371–380, 1998
- Attardi, D.G., Sperry, R.W.: Preferential selection of central pathways by regenerating optic fibers. *Exp Neurol* 7: 46–64, 1963
- Axel, R.: The molecular logic of smell. *Sci Am* 273: 154–159, 1995
- Bang, A.G., Goulding, M.D.: Regulation of vertebrate neural cell fate by transcription factors. *Curr Opin Neurobiol* 6: 25–32, 1996
- Barlow, H.B.: Summation and inhibition in the frog's retina. *J Physiol* 119: 69–88, 1953
- Barlow, H.B.: Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception* 1: 371–394, 1972
- Barthels, D., Santoni, M.J., Wille, W., *et al.*: Isolation and nucleotide sequence of mouse NCAM cDNA that codes for a Mr, 79,000 polypeptide without a membrane spanning region. *EMBO J* 6: 907–914, 1987
- Bartsch, D., Ghirardi, M., Skehel, P.A., *et al.*: *Aplysia* CREB-2 represses long-term facilitation: relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. *Cell* 83: 979–992, 1995
- Bartsch, D., Casadio, A., Karl, K.A., *et al.*: CREB-1 encodes a nuclear activator, a repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation. *Cell* 95: 211–223, 1998
- Bate, C.M.: Pioneer neurones in an insect embryo. *Nature* 260: 54–56, 1976
- Benes, F.M.: Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brains. *Schizophr Bulletin* 24: 219–230, 1998
- Bennett, M.V.L.: A comparison of electrically and chemically mediated transmission, in *Structure and Function of Synapses*. Coord. Pappas, G.D. și Purpura, D.P. New York, Raven, 1972, pp. 221–256
- Bennett, M.V.L.: Seeing is relieving: electrical synapses between visualized neurons. *Nat Neurosci* 3: 7–9, 2000
- Bisiach, E., Luzzatti, C.: Unilateral neglect of representational space. *Cortex* 14: 129–133, 1978
- Bliss, T.V.P., Lomo, T.: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232: 331–356, 1973
- Bloom, F., Lazerson, A.: *Brain, Mind, and Behavior*, ediția a doua. New York, W.H. Freeman, 1988
- Bock, J.B., Scheller, R.H.: SNARE proteins mediate lipid bilayer fusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 12227–12229, 1999
- Boistel, J., Fatt, P.: Membrane permeability change during inhibitory transmitter action in crustacean muscle. *J Physiol* 4: 176–191, 1958
- Bourtchouladze, R.A., Franguelli, B., Bendy, J., *et al.*: Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP responsive element binding protein. *Cell* 79: 59–68, 1994
- Boyd, I.A., Martin, A.R.: The end-plate potential in mammalian muscle. *J Physiol* 132: 74–91, 1956
- Brackenbury, R., Rutishauser, U., Edelman, G.M.: Distinct calcium-independent and calcium-dependent adhesion systems of chicken embryo cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 387–391, 1981
- Briscoe, J., Ericson, J.: The specification of neuronal identity by graded Sonic Hedgehog signalling. *Semin Cell Dev Biol* 10: 353–362, 1999
- Broadbent, D.E.: *Perception and Communication*. Londra, Pergamon, 1958
- Brock, L.G., Coombs, J.S., Eccles, J.C.: The recording of potentials from motoneurons with an intracellular electrode. *J Physiol* 117: 431–460, 1952
- Brockes, J.P.: Amphibian limb regeneration: rebuilding a complex structure. *Science* 276: 81–87, 1997
- Brown, R.H., Jr: Ion channel mutations in periodic paralysis and related myotonic diseases. *Ann NY Acad Sci* 707: 305–316, 1993
- Bruer, J.T.: *The Myth of the First Three Years: A New Understanding of Early Brain Development and Lifelong Learning*. New York, Free Press, 1999
- Brummendorf, T., Rathjen, F.G.: Structure/function relationships of axon-associated adhesion receptors of the immunoglobulin superfamily. *Curr Opin Neurobiol* 6: 584–593, 1996
- Buck, L., Axel, R.: A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175–187, 1991
- Buonomano, D.V., Merzenich, M.M.: Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 21: 149–186, 1998
- Burns, B.D.: *The Mammalian Cerebral Cortex (Monographs of the Physiological Society, No 5)*. Londra, Edward Arnold [Publishers] Ltd., 1958
- Bush, G., Whalen, P.J., Rosen, B.R., *et al.*: The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging—validation study with functional MRI. *Hum Brain Map* 6: 270–282, 1998

- 382 Bush, G., Frazier, J.A., Rauch, S.L., *et al.*: Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting Stroop. *Biol Psychiatry* 45: 1542–1552, 1999
- Byrne, J.H., Kandel, E.R.: Presynaptic facilitation revisited: state and time dependence. *J Neurosci* 16: 425–435, 1996
- Cabelli, R.J., Hohn, A., Shatz, C.J.: Inhibition of ocular dominance column formation by infusion of NT-4/5 or BDNF. *Science* 267: 1662–1666, 1995
- Cabelli, R.J., Shelton, D.L., Segal, R.A., *et al.*: Blockade of endogenous ligands of trkB inhibits formation of ocular dominance columns. *Neuron* 19: 63–76, 1997
- Callaway, E.M.: Local circuits in primary visual cortex of the macaque monkey. *Annu Rev Neurosci* 21: 47–74, 1998
- Carew, T.J., Hawkins, R.D., Kandel, E.R.: Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia californica*. *Science* 219: 397–400, 1983
- Carter, C.S., Botvinick, M.M., Cohen, J.D.: The contribution of the anterior cingulate to executive processes in cognition. *Rev Neurosci* 10: 49–57, 1999
- Casadio, A., Martin, K.C., Giustetto, M., *et al.*: A transient neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis. *Cell* 99: 221–237, 1999
- Castellucci, V., Pinsker, H., Kupfermann, I., *et al.*: Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 167: 1745–1748, 1970
- Catterall, W.A.: Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 242: 50–61, 1988
- Catterall, W.A.: From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 26: 13–25, 2000
- Chan, Y.M., Jan, Y.N.: Conservation of neurogenic genes and mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 9: 582–588, 1999
- Changeux, J.P., Galzi, J.L., Devillers-Thiery, A., *et al.*: The functional architecture of the acetylcholine nicotinic receptor explored by affinity labeling and site directed mutagenesis. *Q Rev Biophys* 25: 395–432, 1992
- Chen, G.Q., Cui, C., Mayer, M.L., *et al.*: Functional characterization of a potassium-selective prokaryotic glutamate receptor. *Nature* 402: 817–821, 1999
- Chino, Y.M., Kaas, J.H., Smith, E.L.D., al III-lea, *et al.*: Rapid reorganization of cortical maps in adult cats following restricted deafferentation in retina. *Vision Res* 32: 789–796, 1992
- Coen, L., Osta, R., Maury, M., *et al.*: Construction of hybrid proteins that migrate retrogradely and transynaptically into the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 9400–9405, 1997
- Colby, C.L., Goldberg, M.E.: Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22: 319–349, 1999
- Cole, K.S., Curtis, H.J.: Electrical impedance measurements in the squid giant axon during activity. *J Gen Physiol* 22: 649–670, 1939
- Collingridge, G.L., Bliss, T.V.: Memories of NMDA receptors and LTP. *Trends Neurosci* 18: 54–56, 1995
- Colquhoun, P., Sakmann, B.: From muscle endplate to brain synapses: a short history of synapses and agonist-activated ion channels. *Neuron* 20: 381–387, 1998
- Conturo, T.E., Nicolas, F.L., Cull, T.S., *et al.*: Tracking fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 10422–10427, 1999
- Cooper, L.A., Shepard, R.N.: Chronometric studies of the rotation of visual images, in *Visual Information Processing*. Coord. Chase, W.G.. New York, Academic Press, 1973, pp 75–176
- Corbetta, M.: Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: identical, independent, or overlapping neural systems? *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 831–838, 1998
- Corbetta, M., Miezin, F.M., Dobmeyer, S., *et al.*: Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J Neurosci* 11: 2383–2402, 1991
- Cowan, W.M.: The emergence of modern neuroanatomy and developmental neurobiology. *Neuron* 20: 413–426, 1998
- Cowan, W.M., Kandel, E.R.: A brief history of synapses and synaptic transmission, in *The Synapse*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 2000
- Cowan, W.M., Fawcett, J.W., O'Leary, D.D., *et al.*: Regressive events in neurogenesis. *Science* 225: 1258–1265, 1984
- Cowan, W.M., Jessell, T.M., Zipursky, S.L.: *Molecular and Cellular Approaches to Neural Development*. New York, Oxford University Press, 1997
- Cowan, W.M., Harter, D.H., Kandel, E.R.: The emergence of modern neuroscience: some implications for neurology and psychiatry. *Annu Rev Neurosci* 23: 343–391, 1999
- Crair, M.C., Gillespie, D.C., Stryker, M.P.: The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex. *Science* 279: 566–570, 1998
- Crick, F., Koch, C.: Consciousness and neuroscience. *Cereb Cortex* 2: 97–107, 1998
- Crist, R.E., Kapadia, M.K., Westheimer, G., *et al.*: Perceptual learning of spatial localization: specificity for orientation, position, and context. *J Neurophysiol* 78: 2889–2894, 1997
- Crowley, J.C., Katz, L.C.: Development of ocular dominance columns in the absence of retinal input. *Nat Neurosci* 2: 1125–1130, 1999
- Culotti, J.G., Merz, D.C.: DCC and netrins. *Curr Opin Cell Biol* 10: 609–613, 1998
- Dehaene, S.: *The Number Sense*. New York, Oxford University Press, 1997
- del Castillo, J., Katz, B.: Quantal components of the endplate potential. *J Physiol* 124: 560–573, 1954
- Demb, J.B., Desmond, J.E., Wagner, A.D., *et al.*: Semantic encoding and retrieval in the left inferior prefrontal cortex: a functional MRI study of task difficulty and process specificity. *J Neurosci* 15: 5870–5878, 1995

384 Desimone, R., Duncan, J.: Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 18: 193–222, 1995

Detwiler, S.R.: *Neuroembryology: An Experimental Study*. New York, Macmillan, 1936

Doetsch, F., Caille, I., Lim, D.A., *et al.*: Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell* 97: 703–716, 1999

Doyle, D.A., Morais Cabral, J., Pfuetzner, R.A., *et al.*: The structure of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science* 280: 69–77, 1998

Drescher, U., Bonhoeffer, F., Muller, B.K.: The Eph family in retinal axon guidance. *Curr Opin Neurobiol* 7: 175–180, 1997

Drevets, W.C., Raichle, M.E.: Reciprocal suppression of regional blood flow during emotional versus higher cognitive processes: implications for interactions between emotion and cognition. *Cogn Emotion* 12: 353–385, 1998

Dubnau, J., Tully, T.: Gene discovery in *Drosophila*: new insights for learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 21: 407–444, 1998

Dudel, J., Kuffler, S.W.: Presynaptic inhibition at the crayfish neuromuscular junction. *J Physiol* 155: 543–562, 1961

Duncan, J.: Disorganization of behavior after frontal lobe damage. *Cognitive Neuropsychology* 3: 271–290, 1986

Dymecki, S.M.: Flp recombinase promotes site-specific DNA recombination in embryonic stem cells and transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 6191–6196, 1996

Easter, S.S. Jr, Purves, D., Rakic, P., *et al.*: The changing view of neural specificity. *Science* 230:507–511, 1985

Eccles, J.C.: *The Neurophysiological Basis of Mind: The Principles of Neurophysiology*. Oxford: Clarendon Press, 1953

Eccles, J.C.: *The Physiology of Synapses*. New York, Academic Press, 1964

Edelman, G.M.: Cell adhesion molecules. *Science* 219: 450–457, 1983

Engel, A.K., Fries, P., Konig, P., *et al.*: Temporal binding, binocular rivalry, and consciousness. *Conscious Cogn* 8: 128–151, 1999

Farah, M.J.: *Visual Agnosia*. Cambridge, MA, MIT Press, 1995

Fatt, P., Katz, B.: An analysis of the end-plate potential recorded with an intra-cellular electrode. *J Physiol* 115: 320–370, 1951

Fatt, P., Katz, B.: Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J Physiol* 117: 109–126, 1952

Fechner, G.: *Elements of Psychophysics*, Vol. 1 (1860). Trad. Adler, H.E. New York: Holt, Rinehart and Winston, 1966

Felleman, D.J., Van Essen, D.C.: Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex* 1: 1–47, 1991

Fernandez-Chacon, R., Südhof, T.C.: Genetics of synaptic vesicle function: toward the complete functional anatomy of an organelle. *Annu Rev Physiol* 61: 753–776, 1999

Fischbach, G.D., Frank, E., Jessell, T.M., *et al.*: Accumulation of acetylcholine receptors and acetylcholinesterase at newly formed nerve-muscle synapses. *Pharmacol Rev* 30: 411–428, 1978

Forbes, A.: The interpretation of spinal reflexes in terms of present knowledge of nerve conduction. *Physiol Rev* 2: 361–414, 1922

Frank, E., Wenner, P.: Environmental specification of neuronal connectivity. *Neuron* 10: 779–785, 1993

Frey, U., Morris, R.G.: Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 385: 533–536, 1997

Frith, C., Dolan, R.J.: Images of psychopathology. *Curr Opin Neurobiol* 8: 259–262, 1998

Fujita, I., Tanaka, K., Ito, M., *et al.*: Columns for visual features of objects in monkey inferotemporal cortex. *Nature* 360: 343–346, 1992

Fuortes, M.G.F., Frank, K., Becker, M.C.: Steps in the production of motoneuron spikes. *J Gen Physiol* 40: 735–752, 1957

Furshpan, E.J., Potter, D.D.: Mechanism of nerve impulse transmission at a crayfish synapse. *Nature* 180: 342–343, 1957

Galton, F.: *Inquiry Into Human Faculty and Its Development*. Londra, J.M. Dent and Sons, 1907

Galvani, L.: *Commentary on the Effect of Electricity on Muscular Motion* (1791). Trad. Green, R.M.. Cambridge, MA, Licht, 1953

Georgopoulos, A.P., Lurito, J.T., Petrides, M., *et al.*: Mental rotation of the neuronal population vector. *Science* 243: 234–236, 1989

Gilbert, C.D., Wiesel, T.N.: Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. *Nature* 356: 150–152, 1992

Goldberg, G.: Supplementary motor area structure and function: review and hypothesis. *Behav Brain Sci* 8: 567–615, 1985

Goldberg, J.L., Barres, A.B.: Nogo in nerve regeneration. *Nature* 403: 369–370, 2000

Goldberg, M.E., Wurtz, R.H.: Activity of superior colliculus in behaving monkey, II: effect of attention on neuronal responses. *J Neurophysiol* 35: 560–574, 1972

Goodhill, G.J.: Stimulating issues in cortical map development. *Trends Neurosci* 20: 375–376, 1997

Goodman, C.S., Shatz, C.J.: Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. *Cell* 72: 77–98, 1993

Goridis, C., Brunet, J.F.: Transcriptional control of neurotransmitter phenotype. *Curr Opin Neurobiol* 9: 47–53, 1999

Gray, C.M., Konig, P., Engel, A.K., *et al.*: Synchronization of oscillatory responses in visual cortex: a plausible mechanism for scene segmentation, in *Proceedings of the Conference on Synergetics of the Brain*, 1989

Graziano, M.S.A., Yap, G.S., Gross, C.G.: Coding of visual space by premotor neurons. *Science* 266: 1054–1057, 1994

Green, T., Heinemann, S.I., Gusella, J.F.: Molecular neurobiology and genetics: investigation of neural function and dysfunction. *Neuron* 20: 427–444, 1998

Grieshammer, U., Lewandoski, M., Pevette, D., *et al.*: Muscle-specific cell ablation conditional upon Cre-mediated DNA recombination in transgenic mice leads to massive spinal and cranial motoneuron loss. *Dev Biol* 197: 234–247, 1998

386 Gross, C.G.: Visual functions of inferotemporal cortex, în *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. 7. Coord. Autrum, H., Jung, R., Loewenstein, W.R., et al. Berlin, Springer-Verlag, 1973, pp 451–482

Gross, C.G., Bender, D.B., Rocha-Miranda, C.E.: Visual receptive fields of neurons in inferotemporal cortex of the monkey. *Science* 166: 1303–1306, 1969

Gulbis, J.M., Mann, S., MacKinnon, R.: Structure of a voltage-dependent K⁺ channel β subunit. *Cell* 97: 943–952, 1999

Gurdon, J.B., Dyson, S., St. Johnston, D.: Cells' perception of position in a concentration gradient. *Cell* 95: 159–162, 1998

Guthrie, S.: Axon guidance: starting and stopping with slit. *Curr Biol* 9: R432–R435, 1999

Hamburger, V.: Cell death in the development of the lateral motor column of the chick embryo. *J Comp Neurol* 160: 535–546, 1975

Hamburger, V.: The history of the discovery of the nerve growth factor. *J Neurobiol* 24: 893–897, 1993

Hamburger, V., Levi-Montalcini, R.: Proliferation differentiation and degeneration in the spinal ganglia of the chick embryo under normal and experimental conditions. *J Exp Zool* 111: 457–501, 1949

Han, E.B., Stevens, C.I.: Of mice and memory. *Learn Mem* 6: 539–541, 1999

Hanson, P.J., Roth, R., Morisaki, H., et al.: Structure and conformational changes in NSF and its membrane receptor complexes visualized by quick-freeze/deep-etch electron microscopy. *Cell* 90: 523–535, 1997

Harland, R., Gerhart, J.: Formation and function of Spemann's organizer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 13: 611–667, 1997

Hartline, H.K.: The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of the retina. *Am J Physiol* 121: 400–415, 1938

Hartline, H.K., Graham, C.H.: Nerve impulses from single receptors in the eye. *J Cell Comp Physiol* 1: 277–295, 1932

Hata, Y., Stryker, M.: Control of thalamocortical afferent rearrangement by postsynaptic activity in developing visual cortex. *Science* 265: 1732–1735, 1994

Hebb, D.O.: *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York, Wiley, 1949

Hengartner, M.O., Horvitz, H.R.: Programmed cell death in *Caenorhabditis elegans*. *Curr Opin Genet Dev* 4: 581–586, 1994

Hertting, G., Axelrod, J.: Fate of tritiated noradrenaline at sympathetic nerve endings. *Nature* 192: 172–173, 1961

Heuser, J.E.: Synaptic vesicle exocytosis revealed in quick-frozen frog neuromuscular junctions treated with 4-amino-pyridine and given a single electric shock, în *Approaches to the Cell Biology of Neurons*. Coord. Cowan, W.M., Ferrendelli, J.A.. Washington, DC, Society for Neuroscience, 1977, pp 215–239

Hille, B., Armstrong, C.M., MacKinnon, R.: Ion channels: from ideas to reality. *Nat Med* 5: iii–vii, 1999

Hodgkin, A.L.: Evidence for electrical transmission in nerve, partea I și a II-a. *J Physiol* 90: 183–232, 1937

Hodgkin, A.L., Huxley, A.F.: Action potentials recorded from inside a nerve fiber. *Nature* 144: 710–711, 1939

Hodgkin, A.L., Katz, B.: The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J Physiol* 108: 37–77, 1949

Hodgkin, A.L., Huxley, A.F., Katz, B.: Measurement of current voltage relations in the membrane of the giant axon of Loligo. *J Physiol* 116: 424–448, 1952

Hofer, M., Constantine-Paton, M.: Regulation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function during the rearrangement of developing neuronal connections. *Prog Brain Res* 102: 277–285, 1994

Hoffman, E.P., Kunkel, L.M.: Dystrophin abnormalities in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Neuron* 2: 1019–1029, 1989

Hoffman, E.P., Brown, R.H. Jr., Kunkel, L.M.: Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51: 919–928, 1987

Hokfelt, T.: Neuropeptides in perspective: the last ten years. *Neuron* 7: 867–879, 1991

Holmes, G.: Disorders of sensation produced by cortical lesions. *Brain* 50: 413–427, 1927

Hubel, D.H., Wiesel, T.N.: Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol* 148: 574–591, 1959

Hubel, D.H., Wiesel, T.N.: Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol* 160: 106–154, 1962

Hubel, D.H., Wiesel, T.N.: Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually inexperienced kittens. *J Neurophysiol* 26: 994–1002, 1963

Hubel, D.H., Wiesel, T.N.: Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J Neurophysiol* 28: 1041–1059, 1965

Hubel, D.H., Wiesel, T.N.: Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol* 195: 215–243, 1968

Hubel, D.H., Wiesel, T.N.: Ferrier lecture: functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 198: 1–59, 1977

Hubel, D.H., Wiesel, T.N.: Early exploration of the visual cortex. *Neuron* 20: 401–412, 1998

Hubel, D.H., Wiesel, T.N., LeVay, S.: Plasticity of ocular dominance columns in the monkey striate cortex. *Philos Trans R Soc Lond Biol Sci* 278: 377–409, 1977

Hunt, R.K., Cowan, W.M.: The chemoaffinity hypothesis: an appreciation of Roger W. Sperry's contributions to developmental biology, în *Brain Circuits and Functions of the Mind*. Coord. Trevarthen, C. New York, Cambridge University Press, 1990, pp. 19–74

Huntington's Disease Collaborative Research Group: A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72: 971–983, 1993

Hynes, R.O.: Integrins: a family of cell surface receptors. *Cell* 48: 549–554, 1987

388 Impey, S., Mark, M., Villacres, E.C., *et al.*: Induction of CRE-mediated gene expression by stimuli that generate long-lasting LTP in area CA1 of the hippocampus. *Neuron* 16: 973–982, 1996

Impey, S., Smith, D.M., Obrietan, K., *et al.*: Stimulation of cAMP response element (CRE)-mediated transcription during contextual learning. *Nat Neurosci* 1: 595–601, 1998

Impey, S., Obrietan, K., Storm, D.R.: Making new connections: role of ERK/MAP kinase signaling in neuronal plasticity. *Neuron* 23: 11–14, 1999

Isom, L.L., De Jongh, K.S., Catterall, W.A.: Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels. *Neuron* 12: 1183–1194, 1994

Iversen, L.L.: *The Uptake and Storage of Noradrenaline in Sympathetic Nerves*. Londra, Cambridge University Press, 1967

Iwasaki, S.: Spatial attention and two modes of visual consciousness. *Cognition* 49: 211–233, 1993

Jacobson, M.D., Weil, M., Raff, M.C.: Programmed cell death in animal development. *Cell* 88: 347–354, 1997

James, W.: *Principles of Psychology*. New York, Henry Holt, 1890

Johansson, C.B., Momma, S., Clarke, D.L., *et al.*: Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 96: 25–34, 1999

Johns, D.C., Marx, R., Mains, R.E., *et al.*: Inducible genetic suppression of neuronal excitability. *J Neurosci* 19: 1691–1697, 1999

Jones, C.M., Smith, J.C.: Mesoderm induction assays. *Methods Mol Biol* 97: 341–350, 1999

Kandel, E.R., Spencer, W.A.: Cellular neurophysiological approaches in the study of learning. *Physiol Rev* 48: 65–134, 1968

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.: *Principles of Neural Science*, ediția a patra. New York, McGraw-Hill, 2000

Karlin, A., Akabas, M.H.: Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. *Neuron* 15: 1231–1244, 1995

Karni, A., Bertini, G.: Learning perceptual skills: behavioral probes into adult cortical plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 7: 530–535, 1997

Karni, A., Sagi, D.: The time course of learning a visual skill. *Nature* 365: 250–252, 1993

Kastner, S., Pinsk, M.A., De Weerd, P., *et al.*: Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron* 22: 751–761, 1999

Katz, B.: The release of neural transmitter substances, în *The Sherrington Lectures*, 10. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1969

Katz, L.C., Dalva, M.B.: Scanning laser photostimulation: a new approach for analyzing brain circuits. *J Neurosci Methods* 54: 205–218, 1994

Katz, L.C., Shatz, C.J.: Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 274: 1133–1138, 1996

Kleiman, R.J., Reichardt, L.F.: Testing the agrin hypothesis. *Cell* 85: 461–464, 1996

Kochanska, G.: Children's temperament, mothers' discipline, and security of attachment: multiple pathways to emerging internalization. *Child Dev* 66: 597–615, 1995

Koffka, K.: *Principles of Gestalt Psychology*. New York, Harcourt Brace, 1935

Köhler, W.: *Gestalt Psychology*. Londra, Bell and Sons, 1929

Konorski, J.: *Integrative Activity of the Brain*. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1967

Kosslyn, S.M.: *Image and Mind*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1980

Kosslyn, S.M.: *Image and Brain*. Cambridge, MA, MIT Press, 1994

Kremer, E.J., Pritchard, M., Lynch, M., *et al.*: Mapping of DNA instability at the fragile X to a trinucleotide repeat sequence P(CCG)_n. *Science* 252: 1711–1714, 1991

Kuffler, S.W.: Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol* 16: 37–68, 1953

LaHoste, G.J., Swanson, J.M., Wigal, S.B., *et al.*: Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 1: 121–124, 1996

Lamme, V.A., Spekreijse, H.: Neuronal synchrony does not represent texture segregation. *Nature* 396: 362–366, 1998

Lance-Jones, C., Landmesser, L.: Pathway selection by chick lumbosacral motoneurons during normal development. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 214: 1–18, 1981

Langley, J.N.: On the regeneration of pre-ganglionic and post-ganglionic visceral nerve fibers. *J Physiol* 22: 215–230, 1897

Langley, J.N.: On nerve endings and on special excitable substances in cells. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 78: 170–194, 1906

Lee, K., Dietrich, P., Jessell, T.M.: Genetic ablation reveals the essential role of the roof plate in dorsal interneuron specification. *Nature* 403: 734–740, 2000

Leonardo da Vinci: *Tratat despre pictură*. București: Meridiane, 1971

Lettvin, J.Y., Maturana, H.R., McCulloch, W.S., *et al.*: What the frog's eye tells the frog's brain. *Proc Instit Radio Engineers* 47: 1940–1951, 1959

LeVay, S., Wiesel, T.N., Hubel, D.H.: The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. *J Comp Neurol* 191: 1–51, 1980

Levi-Montalcini, R.: The nerve growth factor: its mode of action on sensory and sympathetic nerve cells. *Harvey Lect* 60: 217–259, 1966

Lewis, E.B.: Regulation of the genes of the bithorax complex in *Drosophila*. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 50: 155–164, 1985

Liley, A.W.: The quantal components of the mammalian endplate potential. *J Physiol* 133: 571–587, 1956

Lorente de Nó, R.: Analysis of the activity of the chains of internuncial neurons. *J Neurophysiol* 1: 207–244, 1938

Lumsden, A., Krumlauf, R.: Patterning the vertebrate neuraxis. *Science* 274: 1109–1115, 1996

Mach, E.: *Contributions to the Analysis of Sensations* (1886). Trad. Southall, J.P.C. Optical Society of America, 1924

389

390 Malach, R., Amir, Y., Harel, M., *et al.*: Relationship between intrinsic connections and functional architecture revealed by optical imaging and in vivo targeted biocytin injections in primate striate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 10469–10473, 1993

Marcel, A.J.: Conscious and unconscious perception: experiments on visual masking and word recognition. *Cognit Psychol* 15: 197–237, 1983

Marr, D.: *Vision: A Computational Investigation Into the Human Representation and Processing of Visual Information*. San Francisco, CA, W.H. Freeman, 1982

Marrocco, R.T., Davidson, M.C.: Neurochemistry of attention, în *The Attentive Brain*. Coord. Parasuraman, R.. Cambridge, MA, MIT Press, 1998

Martin, K.C., Casadio, A., Zhu, H., *et al.*: Synapse-specific transcription-dependent long-term facilitation of the sensory to motor neuron connection in *Aplysia*: a function for local protein synthesis in memory storage. *Cell* 91: 927–938, 1998

Mayford, M., Kandel, E.R.: Genetic approaches to memory storage. *Trends Genet* 15: 463–470, 1999

Mayford, M., Bach, M.E., Huang, Y.Y., *et al.*: Control of memory formation through regulated expression of a CaMKII transgene. *Science* 274: 1678–1683, 1996

McGinnis, W., Levine, M.S., Hafen, E., *et al.*: A conserved DNA sequence in homoeotic genes of the *Drosophila* Antennapedia and bithorax complexes. *Nature* 308: 428–433, 1984

McMahan, U.J.: The agrin hypothesis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 55: 407–418, 1990

Mesulam, M.M.: Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354: 1325–1346, 1999

Metzstein, M.M., Stanfield, G.M., Horvitz, H.R.: Genetics of programmed cell death in *C. elegans*: past, present and future. *Trends Genet* 14: 410–416, 1998

Miller, K.D.: A model for the development of simple cell receptive fields and the ordered arrangement of orientation columns through activity-dependent competition between ON- and OFF-center inputs. *J Neurosci* 14: 409–441, 1994

Milner, A.D., Goodale, M.A.: *The Visual Brain in Action*. New York, Oxford University Press, 1995

Milner, B.: Memory disturbance after bilateral hippocampal lesions, în *Cognitive Processes and the Brain*. Coord. Milner, P.M., Glickman, S.E.. Princeton, NJ, Van Nostrand, 1965

Milner, B., Squire, L.R., Kandel, E.R.: Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20: 445–468, 1998

Missler, M., Südhof, T.C.: Neurexins: three genes and 1,001 products. *Trends Genet* 4: 20–26, 1998

Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C., *et al.*: Visualizing an olfactory sensory map. *Cell* 4: 675–686, 1996

391 Montarolo, P.G., Goelet, P., Castellucci, V.F., *et al.*: A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in *Aplysia*. *Science* 234: 1249–1254, 1986

Morrison, S.J., White, P.M., Zock, C., *et al.*: Prospective identification, isolation by flow cytometry, and in vivo self-renewal of multipotent mammalian neural crest stem cells. *Cell* 96: 737–749, 1999

Mountcastle, V.B.: Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol* 20: 408–434, 1957

Mountcastle, V.B., Talbot, W.H., Sakata, H., *et al.*: Cortical neuronal mechanisms in flutter vibration studied in unanesthetized monkeys. Neuronal periodicity and frequency discrimination. *J Neurophysiol* 32: 452–484, 1969

Mueller, B.K.: Growth cone guidance: first steps towards a deeper understanding. *Annu Rev Neurosci* 22: 351–388, 1999

Munk, H.: *Über die Funktionen der Grosshirnrinde*, ediția a treia. Berlin, A. Hirschwald, 1881, pp 28–53

Nagel, T.: What is the mind-brain problem? în *Experimental and Theoretical Studies of Consciousness* (CIBA Foundation Symposium, 174). New York, Wiley Interscience/CIBA Foundation, 1993, pp 1–13

Neher, E., Sakmann, B.: Single channel membrane of denervated frog muscle fibers. *Nature* 260: 799–802, 1976

Neely, J.H.: Semantic priming and retrieval from lexical memory: roles of inhibitionless spreading activation and limited-capacity attention. *J Exp Psychol* 106: 226–254

Newell, A., Simon, H.A.: *Human Problem Solving*. Engelwood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1972

Newsome, W.T., Paré, E.B.: A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). *J Neurosci* 8: 2201–2211, 1988

Newsome, W.T., Britten, K.H., Movshon, J.A.: Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature* 341: 52–54, 1989

Nickel, W., Weber, T., McNew, J.A., *et al.*: Content mixing and membrane integrity during membrane fusion driven by pairing of isolated v-SNAREs and t-SNAREs. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 12571–12576, 1999

Nieuwkoop, P.D.: Short historical survey of pattern formation in the endo-mesoderm and the neural angle in the vertebrates: the role of vertical and planar inductive actions. *Cell Mol Life Sci* 53: 305–318, 1997

Nó, D., Yao, T.P., Evans, R.M.: Ecdysone-inducible gene expression in mammalian cells and transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 3346–3351, 1996

Norman, D.A., Shallice, T.: Attention to action: willed and automatic control of behavior, în *Consciousness and Self-Regulation*. Coord. Davidson, R.J., Schwartz, G.E., Shapiro, D. New York, Plenum, 1986, pp 1–18

Numa, S.: A molecular view of neurotransmitter regions and ion channels. *Harvey Lect* 63: 121–165, 1989

392 Nüsslein-Volhard, C., Wieschaus, E.: Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. *Nature* 287: 795–801, 1980

Olson, C.R., Gettner, S.N.: Object-centered direction selectivity in the macaque supplementary eye field. *Science* 269: 985–988, 1995

Oppenheim, R.W.: Neuronal cell death and some related regressive phenomena during neurogenesis: a selective historical review and progress report, in *Studies in Developmental Neurobiology: Essays in Honor of Viktor Hamburger*. Coord. Cowan WM. New York, Oxford University Press, 1981

Panchision, D., Hazel, T., McKay, R.: Plasticity and stem cells in the vertebrate nervous system. *Curr Opin Cell Biol* 10: 727–733, 1998

Parasuraman, R., Greenwood, P.M.: Selective attention in aging and dementia, in *The Attentive Brain*. Coord. Parasuraman, R. Cambridge, MA, MIT Press, 1998

Parlati, F., Weber, T., McNew, J.A., et al.: Rapid and efficient fusion of phospholipid vesicles by the α -helical core of a SNARE complex in the absence of an N-terminal regulatory domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 12565–12570, 1999

Parsons, L.M., Fox, P.T.: The neural basis of implicit movements used in recognizing hand shape. *Cognitive Neuropsychology* 15: 583–615, 1998

Paulson, H.L., Fischbeck, K.H.: Trinucleotide repeats in neurogenetic disorders. *Annu Rev Neurosci* 19: 79–107, 1996

Perutz, M.F., Johnson, T., Suzuki, M., et al.: Glutamine repeats as polar zippers: their possible role in inherited neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 5355–5358, 1994

Pettmann, B., Henderson, C.E.: Neuronal cell death. *Neuron* 20: 633–647, 1998

Picciotto, M.R.: Knock-out mouse models used to study neurobiological systems. *Crit Rev Neurobiol* 13: 103–149, 1999

Posner, M.I.: *Chronometric Explorations of Mind*. Hillsdale, NJ, Erlbaum, 1978

Posner M.I., Gilbert CD: Attention and primary visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 2585–2587, 1999

Posner, M.I., Raichle, M.E.: *Images of Mind*. New York, Scientific American Books, 1994

Posner, M.I., Raichle, M.E.: The neuroimaging of human brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 763–764, 1998

Posner, M.I., Rothbart, M.K.: Attention, self-regulation and consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353: 1915–1927, 1998

Posner, M.I., Abdullaev, Y.G., McCandliss, B.D., et al.: Neuroanatomy, circuitry and plasticity of word reading. *Neuroreport* 10: R12–R23, 1999

Ptáček, L.J.: Channelopathies: ion channel disorders of muscle as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system. *Neuromuscul Disord* 7: 250–255, 1997

Ptáček, L.J.: The familial periodic paralyses and nondystrophic myotonias. *Am J Med* 104: 58–70, 1998

Purves, D., Lichtman, J.W.: *Principles of Neural Development*. Sunderland, MA, Sinauer, 1985

393 Raichle, M.E.: Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 765–772, 1998

Raichle, M.E., Fiez, J.A., Videen, T.O., et al.: Practice-related changes in the human brain: functional anatomy during non-motor learning. *Cereb Cortex* 4: 8–26, 1994

Ramón y Cajal, S.: The Croonian Lecture: La fine structure des centres nerveux. *Proc R Soc Biol Lond B Sci* 55: 444–467, 1894

Ramón y Cajal, S.: The structure and connexions of neurons (1906), in *Nobel Lectures: Physiology or Medicine (1901–1921)*. Amsterdam, Elsevier, 1967, pp 220–253

Ramón y Cajal, S.: *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, Vol. I-II (1911). A. Maloine, Paris. Retipărit de Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Inst. Ramón y Cajal, Madrid, 1955

Reddy, P.S., Housman, D.E.: The complex pathology of trinucleotide repeats. *Curr Opin Cell Biol* 9: 364–372, 1997

Reichardt, L.F., Fariñas, I.: *Neurotrophic factors and their receptors*, in *Molecular and Cellular Approaches to Neural Development*. Coord. Cowan, W.M., Jessell, T.M., Zipursky, S.L. New York, Oxford University Press, 1997, pp. 220–263

Rensink, R.A., O'Regan, J.K., Clark, J.J.: To see or not to see: the need for attention to perceive changes in scenes. *Psychol Sci* 8: 368–373, 1997

Richardson, P.M., McGuinness, U.M., Aguayo, A.J.: Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts. *Nature* 284:264–265, 1997

Rosen, B.R., Buckner, R.L., Dale, A.M.: Event related functional MRI: past, present, and future. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 773–780, 1998

Ross, C.A.: Intranuclear neuronal inclusions: a common pathogenic mechanism for glutamine-repeat neurodegenerative diseases? *Neuron* 19: 1147–1150, 1997

Rothbart, M.K., Ahadi, S.A., Evans, D.W.: Temperament and personality: origins and outcomes. *J Per Soc Psychol* 78: 122–135, 2000

Rudenko, G., Nguyen, T., Chelliah, Y., et al.: The structure of the ligand-binding domain of neurexin I β : regulation of LNS domain function by alternative splicing. *Cell* 99: 93–101, 1999

Rumelhart, D.E., McClelland, J.L., Group, P.R.: *Parallel Distributed Processing*. Cambridge, MA, MIT Press, 1987

Ruoslahti, E.: RGD and other recognition sequences for integrins. *Annu Rev Cell Dev Biol* 12: 697–715, 1996

Rutishauser, U., Hoffman, S., Edelman, G.M.: Binding properties of a cell adhesion molecule from neural tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 685–689, 1982

Ryalls, J., Lecours, A.R.: Broca's first two cases: from bumps on the head to cortical convolutions, in *Classic Cases in Neuropsychology*. Coord. Code, C., Wallesch, C.W., Joanelle, Y., et al. New York, Psychology Press, 1996

Salzman, C.D., Britten, K.H., Newsome, W.T.: Microstimulation of visual area MT influences perceived direction of motion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31: 238, 1990

- 394 Sandrock, A.W. Jr, Dryer, S.E., Rosen, K.M., *et al.*: Maintenance of acetylcholine receptor number by neuregulins at the neuromuscular junction in vivo. *Science* 276: 599–603, 1997
- Sanes, J.R., Lichtman, J.W.: Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu Rev Neurosci* 22: 389–442, 1999
- Schafer, E.A.: Experiments on special sense localisations in the cortex cerebri of the monkey. *Brain* 10: 362–380, 1888
- Schiller, F.: *Paul Broca: Explorer of the Brain*. New York, Oxford University Press, 1992
- Schwartz, E.L.: Computational anatomy and functional architecture of striate cortex: spatial mapping approach to perceptual coding. *Vision Res* 20: 645–669, 1980
- Schwenk, F., Kuhn, R., Angrand, P.O., *et al.*: Temporally and spatially regulated somatic mutagenesis in mice. *Nucleic Acids Res* 26: 1427–1432, 1998
- Scott, M.P., Weiner, A.J.: Structural relationships among genes that control development: sequence homology between the Antennapedia, Ultrabithorax, and fushi tarazu loci of *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 4115–4119, 1984
- Searle, J.R.: The problem of consciousness, in *Experimental and Theoretical Studies of Consciousness* (CIBA Foundation Symposium, 174). New York, Wiley Interscience/CIBA Foundation, 1993, pp. 61–80
- Searle, J.R.: How to study consciousness scientifically, in *Towards an Understanding of Integrative Brain Function*. Coord. Fuxe K, Grillner S, Hokfelt T, *et al.* Amsterdam, Elsevier, 1998, pp. 379–387
- Serafini, T.: Finding a partner in a crowd: neuronal diversity and synaptogenesis. *Cell* 98: 133–136, 1999
- Shadlen, M.N., Movshon, J.A.: Synchrony unbound: a critical evaluation of the temporal binding hypothesis. *Neuron* 24: 67–77, 1999
- Shapiro, L., Colman, D.R.: The diversity of cadherins and implications for a synaptic adhesive code in the CNS. *Neuron* 23: 427–430, 1999
- Shatz, C.J.: Neurotrophins and visual system plasticity, in *Molecular and Cellular Approaches to Neural Development*. Coord. Cowan, W.M., Jessell, T.M., Zipursky, S.L. New York, Oxford University Press, 1997
- Sheng, M., Pak, D.T.: Glutamate receptor anchoring proteins and the molecular organization of excitatory synapses. *Ann NY Acad Sci* 868: 483–493, 1999
- Shepherd, G.M.: *Foundations of the Neuron Doctrine*. New York, Oxford University Press, 1991
- Sherrington, C.S.: The Central Nervous System, Vol. 3, in *A Textbook of Physiology*, ediția a șaptea. Coord. Foster M. Londra, Macmillan, 1897
- Sherrington, C.S.: *The Integrative Action of the Nervous System*, ediția a doua. New Haven, NJ, Yale University Press, 1906
- Sherrington, C.S.: Flexor-reflex of the limb, crossed extension reflex, and reflex stepping and standing (cat and dog). *J Physiol* 40: 28–116, 1910
- Sherrington, C.S.: *Inhibition as a Coordinative Factor*. Prelegere Nobel. Stockholm, PA Norstedt, 1932
- Sherrington, C.S.: *Man on His Nature*. New York, Macmillan, 1941
- Silva, A.J., Kogan, J.H., Frankland, P.W., *et al.*: CREB and memory. *Annu Rev Neurosci* 21: 127–148, 1998
- Singer, W.: Consciousness and the structure of neuronal representations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353: 1829–1840, 1998
- Smalley, S.L., Bailey, J.N., Palmer, C.G., *et al.*: Evidence that the D4 receptor is a susceptibility gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 3: 427–430, 1998
- Smith, J.C.: Induction and early amphibian development. *Curr Opin Cell Biol* 1: 1061–1070, 1989
- Söllner, T., Whiteheart, S.W., Brunner, M., *et al.*: SNAP receptors implicated in vesicle targeting and fusion. *Nature* 362: 318–324, 1993
- Song, J.Y., Ichtchenko, K., Südhof, T.C., *et al.*: Neuroligin 1 is a postsynaptic cell-adhesion molecule of excitatory synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 1100–1105, 1999
- Speidel, C.C.: Studies of living nerves. II. Activities of ameboid growth cones, sheath cells, and myelin segments, as revealed by prolonged observation of individual nerve fibers in frog tadpoles. *Am J Anat* 52: 1–75, 1933
- Spemann, H., Mangold, H.: Ü Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren. *Arch Mikrosk Anat Entwicklungsmech* 100: 599–638, 1924
- Sperry, R.W.: Effect of 180° rotation of the retinal field on visuomotor coordination. *J Exp Zool* 92: 263–279, 1943
- Sperry, R.W.: Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections. *Proc Natl Acad Sci USA* 50: 703–710, 1963
- Squire, L.R., Kandel, E.R.: *Memory: From Mind to Molecules*. New York, Scientific American Books, 1999
- Squire, L.R., Zola-Morgan, S.: The medial temporal lobe memory system. *Science* 253: 1380–1386, 1991
- Stevens, C.F.: Making a submicroscopic hole in one. *Nature* 349: 657–658, 1991
- Stevens, C.F.: Neuronal diversity: too many cell types for comfort? *Curr Biol* 8: R708–R710, 1998
- St. Johnston, D., Nüsslein-Volhard, C.: The origin of pattern and polarity in the *Drosophila* embryo. *Cell* 68: 201–219, 1992
- Stoner, G.R., Albright, T.D.: Neural correlates of perceptual motion coherence. *Nature* 358: 412–414, 1992
- Stoner, G.R., Albright, T.D., Ramachandran, V.S.: Transparency and coherence in human motion perception. *Nature* 344: 153–155, 1990
- Straub, V., Campbell, K.P.: Muscular dystrophies and the dystrophin-glycoprotein complex. *Curr Opin Neurol* 10: 168–175, 1997

- 396 Strittmatter, W.J., Roses, A.D.: Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci* 19: 53–77, 1996
- Stryker, M.P., Harris, W.: Binocular impulse blockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. *J Neurosci* 6: 2117–2133, 1986
- Sutton, R.B., Fasshauer, D., Jahn, R., et al.: Crystal structure of a SNARE complex involved in synaptic exocytosis at 2.4 Å resolution. *Nature* 395: 347–353, 1998
- Swindale, N.V.: A model for the formation of ocular dominance stripes. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 208: 243–264, 1980
- Takahashi, M., Miyoshi, H., Verma, I.M., et al.: Rescue from photoreceptor degeneration in the rd mouse by human immunodeficiency virus vector-mediated gene transfer. *J Virol* 73: 7812–7816, 1999
- Takeichi, M.: Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 59: 237–252, 1990
- Takeichi, M., Uemura, T., Iwai, Y., et al.: Cadherins in brain patterning and neural network formation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 62: 505–510, 1997
- Takeuchi, A., Takeuchi, N.: On the permeability of the end-plate membrane during the action of transmitter. *J Physiol (Paris)* 154: 52–67, 1960
- Talbot, S.A., Marshall, W.H.: Physiological studies on neural mechanisms of visual localization and discrimination. *Am J Ophthalmol* 24: 1255–1264, 1941
- Tanabe, Y., Jessell, T.M.: Diversity and pattern in the developing spinal cord. *Science* 274: 1115–1123, 1996
- Tanabe, Y., William, C., Jessell, T.M.: Specification of motor neuron identity by the MNR2 homeodomain protein. *Cell* 95: 67–80, 1998
- Tang, Y.P., Shimizu, E., Duber, R., et al.: Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature* 401: 63–69, 1999
- Tatagiba, M., Brosamle, C., Schwab, M.E.: Regeneration of injured axons in the adult mammalian central nervous system. *Neurosurgery* 40: 541–547, 1997
- Teller, D.Y.: First glances: the vision of infants. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 2183–2203, 1997
- Tempel, B.L., Papazian, P.M., Schwartz, T.L., et al.: Sequence of probable potassium channels at Shaker locus of *Drosophila*. *Science* 237: 770–775, 1987
- Tessier-Lavigne, M., Goodman, C.S.: The molecular biology of axon guidance. *Science* 274: 1123–1133, 1996
- Thomas, J.B., Bastiani, M.J., Bate, M., et al.: From grasshopper to *Drosophila*: a common plan for neuronal development. *Nature* 310: 203–207, 1984
- Tootell, R.B.H., Nouchine, K., Hadjikhani, W.V., et al.: Functional analysis of primary visual cortex in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 811–817, 1998
- Tsien, J.Z., Heurta, P.T., Tonegawa, S.: The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell* 87: 1327–1338, 1996
- Ungerleider, L.G., Mishkin, M.: Two cortical visual systems, in *Analysis of Visual Behavior*. Coord. Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW. Cambridge, MA, MIT Press, 1982, pp 549–586
- Usrey, W.M., Reid, R.C.: Synchronous activity in the visual system. *Annu Rev Physiol* 61: 435–456, 1999
- Van Essen, D.C.: Functional organization of primate visual cortex, in *Cerebral Cortex*, Vol. 3. Coord. Peters, A., Jones, E.G.. New York, Plenum, 1985, pp 259–327
- Verkerk, A.J., Pieretti, M., Sutcliffe, J.S., et al.: Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variations in fragile X syndrome. *Cell* 65: 905–914, 1991
- von Bekesy, G.: Experiments in Hearing. Coord. și trad. Wever, E.G. New York, McGraw-Hill, 1960
- von der Malsburg, C.: The correlation theory of brain function. *MPI Biophysical Chemistry, Internal Report* 81–2. MPI Biophysical Chemistry, 1981
- von Helmholtz, H.: *Treatise on Psychological Optics*, Vol. 2 (1860). Trad. Southall, J.P.C. [Rochester, NY], Optical Society of America, 1924
- Wang, F., Nemes, A., Mendelsohn, M., et al.: Odorant receptors govern the formation of a precise topographic map. *Cell* 93: 47–60, 1998
- Warren, S.T., Ashley, C.T. Jr: Triplet repeat expansion mutations: the example of fragile X syndrome. *Annu Rev Neurosci* 18: 77–99, 1995
- Washburn, D.A.: Stroop-like effects for monkeys and humans: processing speed or strength of association? *Psychol Sci* 5: 375–379, 1994
- Watanabe, D., Inokawa, H., Hashimoto, K., et al.: Ablation of cerebellar Golgi cells disrupts synaptic integration involving GABA inhibition and NMDA receptor activation in motor coordination. *Cell* 95: 17–27, 1998
- Watkins, J.C., Evans, R.H.: Excitatory amino acid transmitters. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 21: 165–204, 1981
- Weber, R.J., Harnish, R.: Visual imagery for words: the Hebb test. *J Exp Psychol* 102: 409–414, 1974
- Weber, T., Zemelman, B.V., McNew, J.A., et al.: SNAREpins: minimal machinery for membrane fusion. *Cell* 92: 759–772, 1998
- Weiss, P.: Self-differentiation of the basic patterns of coordination. *Comparative Psychology Monographs* 17: 1–96, 1941
- Weliky, M., Katz, L.C.: Correlational structure of spontaneous neuronal activity in the developing lateral geniculate nucleus in vivo. *Science* 285: 599–604, 1999
- Wertheimer, M.: *Gestalt Theory* (1924). New York, Humanities Press, 1950
- Wessells, N.K.: *Tissue Interactions and Development*. Menlo Park, CA, Benjamin/Cummings, 1977
- Wiesel, T.N., Hubel, D.H.: Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurophysiol* 26: 1003–1017, 1963

- 398 Wiesel, T.N., Hubel, D.H.: Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol* 28: 1029–1040, 1965
- Wolpert, L.: Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation. *J Theor Biol* 25: 1–47, 1969
- Wu, Q., Maniatis, T.: A striking organization of a large family of human neural cadherin-like cell adhesion genes. *Cell* 97: 779–790, 1999
- Wundt, W.M.-G.: *Principles of Physiological Psychology*. Traducere după ediția a cincea germană. New York, Macmillan, 1902
- Wurtz, R.H., Goldberg, M.E. (coord.): *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements (Reviews of Oculomotor Research, Vol. 3)*. Amsterdam, Elsevier, 1989
- Yin, J.C., Tully, T.: CREB and the formation of long-term memory. *Curr Opin Neurobiol* 6: 264–268, 1996
- Yin, J.C.P., Del Vecchio, M., Zhou, H., et al.: CREB as a memory modulator: induced expression of a dCREB-2 activator isoform enhances long-term memory in *Drosophila*. *Cell* 81: 107–115, 1995
- Yoshihara, Y., Mizuno, T., Nakahira, M., et al.: A genetic approach to visualization of multisynaptic neural pathways using plant lectin transgene. *Neuron* 22: 33–41, 1999
- Zamanillo, D., Sprengel, R., Hvalby, O., et al.: Importance of AMPA receptors for hippocampal LTP but not for spatial learning. *Science* 284: 1805–1811, 1999
- Zinyk, D.L., Mercer, E.H., Harris, E., et al.: Fate mapping of the mouse midbrain-hindbrain constriction using a site-specific recombination system. *Curr Biol* 8: 665–668, 1998

COMENTARIU

„Biologia moleculară a stocării mnezice”

Charles F. Zorumski, M.D.

Capacitatea unui organism de a face modificări în comportamentul său pe baza experienței este probabil cea mai importantă și mai fascinantă proprietate a sistemului nervos. Pentru cei care studiază în mod serios comportamentul, faptul că modificările neuronale aflate la baza memoriei și învățării presupun modificări de tărie a legăturilor dintre neuroni este un fapt stabilit. E important să ne aducem aminte că lucrurile nu stăteau așa acum 50 de ani. La sfârșitul anilor 1950, când Eric Kandel a purces într-o călătorie științifică ce ne-a schimbat radical concepția actuală privind comportamentele complexe, existau mai multe ipoteze plauzibile și concurente luate în calcul și niciuna dintre ele nu beneficia de o susținere experimentală deosebit de fermă. Folosind ceea ce a numit „o abordare reduționistă radicală”, bazată pe studierea unor comportamente relativ simple la melcul marin uriaș *Aplysia californica*, Kandel a modificat sistematic domeniul de studiu. Concentrându-se asupra unui organism mai simplu, cu un sistem nervos simplu, Kandel și colegii săi au reușit să cartografieze detaliat căile neuronale subiacente comportamentelor reflexe specifice ale melcului, pentru a găsi modalitățile prin care aceste comportamente pot fi modificate de experiență în mediul laboratorului. Printr-o serie de studii de electrofiziologie spectaculoase și decisive, Kandel a demonstrat că modificările aflate la baza mai multor forme de învățare rezultă din modificări persistente de funcționare a sinapselor specifice folosite pentru a genera comportamentul vizat. Mai mult, la *Aplysia*, la fel ca la organismele mai complexe ale mamiferelor, învățarea are mai multe componente, cu diferite grade de stabilitate pe termen lung. De-a lungul câtorva decenii, grupul lui Kandel a disecat detaliile fiziologice, biochimice și moleculare ale învățării, identificând, printre altele, schimbările survenite la nivelul sinapselor, al canalelor

400 ionice, al sistemelor mesagere secundare, al sintezei proteinelor și al exprimării genelor.

Un fapt de mare importanță este acela că descoperirile spectaculoase obținute prin cercetarea pe *Aplysia* nu s-au oprit la sistemul nevertebratelor. Kandel și colegii săi și-au extins descoperirile la șoareci, la care au asociat puterea fiziologiei sinaptice și a analizelor comportamentale sofisticate cu capacitatea de a manipula exprimarea genelor, pentru a examina anumite molecule care contribuie la memoria declarativă la mamifere. Deși mecanismele moleculare și biofizice subiacente plasticității sinaptice la șoarece nu reproduc întotdeauna cu exactitate evenimentele de la nivelul organismului *Aplysia*, conservarea de ansamblu a principiilor călăuzitoare și similitudinile din cadrul proceselor, inclusiv a unora dintre componentele moleculare cheie, sunt uluitoare și le insuflă o oarecare smerenie celor care consideră că mamiferele și în special oamenii sunt organisme mult mai complexe decât moluștele.

Esul ce urmează, „Biologia moleculară a stocării mnezice. Un dialog între gene și sinapse”, a fost susținut pe 8 decembrie 2000 ca prelegere pentru Premiul Nobel primit de Kandel și evidențiază căile pe care le-au urmat Kandel și colegii săi în elaborarea a ceea ce constituie în prezent cunoștințe fundamentale despre învățare și memorie. Aceste studii au pregătit fără doar și poate terenul pentru următoarea generație de studii.

Ce am învățat din aceste demersuri? Așa cum rezumă Kandel, există cel puțin patru seturi principale de descoperiri. În primul rând, mecanismele subiacente memoriei constau în schimbări la nivelul transmiterii sinaptice și se conservă de la o specie la alta. Aceste schimbări pot fi atât presinaptice, cât și postsinaptice și, lucru important, același set de sinapse poate suporta modificări diferite și complet opuse ca urmare a unor diferite tipuri de învățare. În al doilea rând, învățarea afectează nu doar transmiterea sinaptică, ci și excitabilitatea neuronală. Astfel, proprietățile neuronale de descărcare a impulsurilor sunt supuse schimbării și contribuie la modificările sinaptice și de rețea. În al treilea rând, modificările sinaptice aflate la baza învățării pot avea diferite componente temporale, contribuind în mod concret la forma de scurtă durată și cea de lungă durată ale memoriei; unele procese celulare care se intersectează, dar nu sunt neapărat identice contribuie la diferitele desfășurări temporale. În al patrulea rând, modificările aflate la baza memoriei nu doar afectează funcționarea sinaptică, ci presupun și modificări structurale la nivelul contactelor sinaptice. Dacă stocarea de scurtă durată a informațiilor presupune modificări covalente ale unor proteine care există deja, stocarea de lungă durată necesită modificări în exprimarea genelor și în sinteza proteică.

Aceste patru idei constituie niște descoperiri profunde cu privire la funcționarea sistemelor nervoase la numeroase specii. Este deja vădit că impactul acestor principii se extinde mult dincolo de reflexele condiționate la o moluscă sau memoria declarativă la un rozător. Cunoștințele pe care le dobândim acum despre proprietățile sistemelor afective și motivaționale, inclusiv despre acțiunea medicamentelor psihotrope terapeutice și a drogurilor, reflectă multe dintre ideile prezentate mai sus. Dacă detaliile moleculare specifice pot să difere la diferite sisteme, principiile elaborate de grupul lui Kandel servesc drept lumină călăuzitoare pentru demersurile viitoare.

În încheiere, mai există o idee pe care ne-o arată activitatea acestor cercetători. Ea se referă la importanța lucrului cu sisteme simple, dar definibile, pentru a dobândi cunoștințe despre procese mai complexe. Capacitatea de anticipare genială dovedită de Kandel prin alegerea de a lucra cu *Aplysia* este ieșită din comun. Deși studiile asupra bazei celulare a învățării și memoriei rămân un demers în curs de desfășurare, putem spune fără teama de a greși că nu am dispune de cunoștințele despre învățarea la mamifere și direcțiile științifice de care beneficiem astăzi dacă n-ar fi existat hotărârea fermă a lui Kandel de a folosi „o abordare reduționistă radicală”. Aceasta este o lecție care s-ar putea dovedi mai importantă decât toate celelalte acum, când domeniul psihiatriei își anticipează viitorul științific.

Biologia moleculară a stocării mnezice

Un dialog între gene și sinapse¹

Eric R. Kandel, M.D.

Una dintre cele mai remarcabile trăsături ale comportamentului unui animal este capacitatea de a modifica acel comportament prin învățare, o capacitate care atinge forma cea mai înaltă la om. Pentru mine, învățarea și memoria s-au dovedit a fi procese psihice infinit de fascinante, fiindcă ele vizează una dintre caracteristicile fundamentale ale activității omenești: capacitatea noastră de a dobândi din experiență idei noi și de a păstra în timp acele idei în memorie. În plus, spre deosebire de alte procese psihice cum ar fi gândirea, limbajul și conștiința, învățarea a părut de la început accesibilă analizei celulare și moleculare. Ca urmare, am avut curiozitatea de a afla ce schimbări se produc în creier atunci când învățăm și, odată ce am învățat ceva, cum se păstrează informațiile la nivelul creierului. Am încercat să răspund la aceste întrebări printr-o abordare reduționistă care să-mi permită să investighez forme elementare de învățare și memorie la nivel celular molecular — sub forma activităților moleculare specifice la nivelul celulelor nervoase identificate.

Studierea memoriei a început să mă intereseze în anul 1950, ca urmare a lecturilor mele de psihanaliză la vremea studiilor universitare de la Colegiul Harvard. Ulterior, în timpul studiilor de medicină, abordarea psihanalitică a început să-mi pară limitatoare, deoarece tindea să trateze creierul, organul care generează comportamentul, ca pe o cutie neagră. La jumătatea anilor 1950,

¹ Acest articol a fost publicat inițial în revista *Science*, volumul 294, numărul 5544, pp. 1030–1038. La acea dată, autorul lucra la Institutul de Medicină Howard Hughes, Centrul pentru Neurobiologie și Comportament, Colegiul de Medicină și Chirurgie de la Universitatea Columbia, Institutul Psihiatric de Stat New York, 1051 Riverside Drive, New York, NY 10032, SUA. Acest eseu este adaptat după prelegerea susținută de autor la Fundația Nobel, în decembrie 2000.

404 când încă mă aflam la facultatea de medicină, am început să cred că, în timpul vieții mele, cutia neagră a creierului va fi deschisă, iar problematica stocării mnezice, cândva domeniul exclusiv al psihologilor și psihanalistilor, va putea fi investigată cu metodele biologiei moderne. Ca urmare, interesul meu față de memorie a înregistrat o comutare de la maniera de abordare psihanalitică la una biologică. În calitate de cercetător postdoctoral bursier la Institutul Național de Sănătate Publică (NIH) din Bethesda, între anii 1957 și 1960, m-am concentrat asupra studierii mai aprofundate a biologiei creierului și am dorit să aflu pe ce căi determină învățarea schimbări la nivelul rețelelor neuronale ale creierului.

Prin traducerea întrebărilor legate de psihologia învățării în limbajul empiric al biologiei, am urmărit nu să înlocuiesc logica psihologiei sau a psihanalizei cu cea a biologiei celulare moleculare, ci să încerc să unesc aceste două discipline și să contribui la o nouă sinteză, care să combine psihologia mentalistă a stocării mnezice cu biologia semnalizării neuronale. Am mai sperat, de asemenea, că analiza biologică a memoriei ar putea aduce un beneficiu suplimentar, că studierea stocării mnezice ar putea să scoată la iveală aspecte noi ale semnalizării neuronale. Acest lucru s-a dovedit, într-adevăr, adevărat.

O strategie reduționistă radicală de abordare a învățării și memoriei

În primă instanță, un om interesat de învățare și memorie ar putea fi tentat să abordeze problema în forma ei cea mai complexă și mai interesantă. Aceasta a fost abordarea pe care am adoptat-o Alden Spencer și cu mine în 1958, când ne-am unit forțele la NIH ca să studiem proprietățile celulare ale hipocampului, acea parte a creierului mamiferelor considerată a avea implicarea cea mai directă în diferite aspecte ale memoriei complexe (Kandel și Spencer, 1961). Ne-am întrebat la început, cu oarecare naivitate: proprietățile electrofiziologice ale celulelor piramidale ale hipocampului, considerate a fi celulele hipocampice cheie implicate în stocarea mnezică, se deosebesc în mod fundamental de cele ale altor neuroni cerebrali? Pe parcursul studiilor ne-a devenit clar că toate celulele nervoase, inclusiv celulele piramidale ale hipocampului, au proprietăți de semnalizare similare. Ca urmare, proprietățile neuronale intrinseci de semnalizare nu ne vor oferi revelații-cheie asupra stocării mnezice (Kandel și Spencer, 1968). Părea necesar ca funcțiile unice ale hipocampului să decurgă nu atât din proprietățile intrinseci ale neuronilor piramidali, ci din tiparul

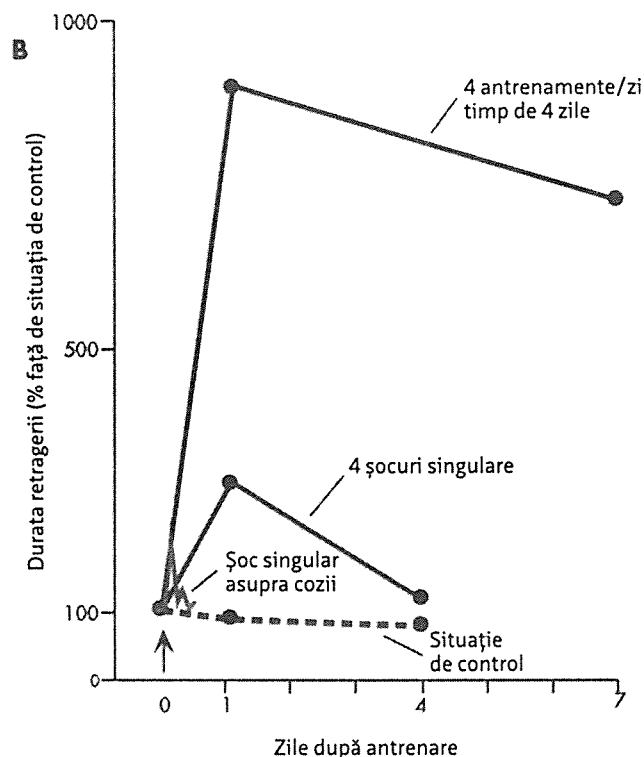
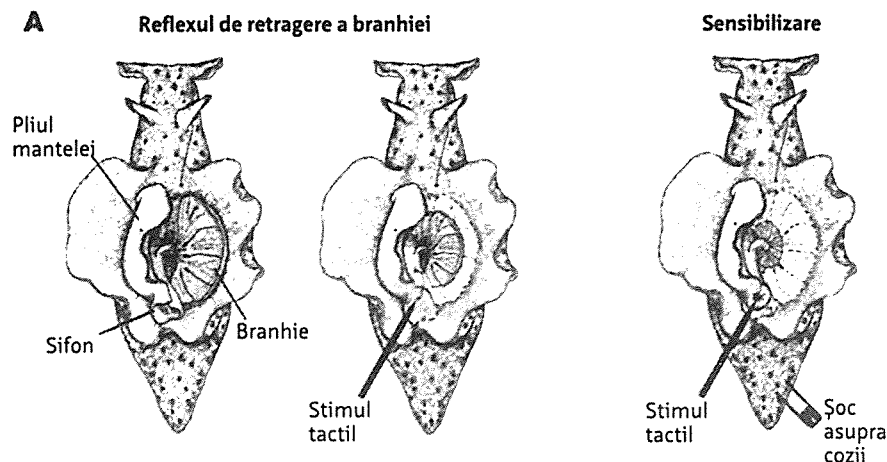
conexiunilor funcționale dintre acele celule și din influența învățării asupra 405 respectivelor conexiuni. Pentru a aborda această problemă, trebuia să aflăm cum ajung la hipocamp informațiile senzoriale despre o sarcină de învățare și cum influențează informațiile procesate de hipocamp rezultatul comportamental. Aceasta era o provocare formidabilă, deoarece hipocampul are un număr mare de neuroni și un număr imens de conexiuni. Părea improbabil să reușim să aflăm, într-un interval de timp rezonabil, cum participă la comportament rețelele neuronale, în care este cuprins și hipocampul, și cum sunt influențate de învățare acele rețele.

Pentru a folosi puterea biologiei moderne în studierea învățării, a părut necesară adoptarea unei abordări mult diferite — o abordare reduționistă radicală. Trebuia să studiem nu cele mai complexe, ci cele mai simple situații de stocare mnezică și să le studiem la animalele cele mai ușor de mânuit experimental. O astfel de abordare reduționistă nu era nici pe departe nouă în biologia secolului XX. Este suficient să ne gândim numai la folosirea organismului *Drosophila* în genetică, a bacteriilor și bacteriofagilor în biologia moleculară și a axonului gigantic al calmarului în studierea conducerii impulsurilor nervoase. Chiar și așa, când se pune problema studierii comportamentului, mulți investitori ezitau să folosească o strategie reduționistă. În anii 1950 și 1960, numeroși biologi și majoritatea psihologilor credeau că învățarea este singurul sector din biologie în care folosirea modelelor animale simple, mai ales a celor nevertebrate, are cele mai mici șanse de reușită. Ei argumentau că numai animalele superioare prezintă forme interesante de învățare și că aceste forme necesită o organizare neuronală și mecanisme neuronale diferite calitativ de cele existente la animalele simple.

Eu nutream însă convingerea că motivele de îngrijorare cu privire la folosirea unui sistem experimental simplu pentru studierea învățării sunt deplasate. Dacă formele elementare ale învățării sunt comune tuturor animalelor cu un sistem nervos evoluat, trebuie să existe trăsături conservate ale mecanismelor învățării la nivel celular și molecular care să poată fi studiate eficient chiar și la nevertebrate simple.

Un comportament învățat simplu la un nevertebrat

După multă căutare a unui animal experimental adecvat, am ales melcul marin uriaș *Aplysia* (Figura 7-1A), deoarece prezintă trei avantaje importante: sistemul său nervos este alcătuit dintr-un număr mic de celule nervoase, multe



dintre acestea sunt uriașe și (după cum am descoperit ulterior) multe dintre ele sunt identificabile individual (Frazier *et al.*, 1967; Kandel, 1976). Dacă creierul mamiferelor are un miliard de celule nervoase la nivelul sistemului nervos central, *Aplysia* are numai 20 000, iar cele mai simple comportamente care pot fi modificate prin învățare pot să implice în mod direct mai puțin de 100 celule nervoase centrale. Pe lângă numărul redus, aceste celule sunt cele mai mari celule nervoase din regnul animal, ajungând până la 1 000 μm în diametru, suficient de mari spre a fi văzute cu ochiul liber. Se pot face înregistrări ale activității acestor celule mari timp de ore întregi, fără nicio dificultate, și se poate reveni la aceeași celulă pentru a se face înregistrări de-a lungul mai multor zile. Celulele pot fi disecate cu ușurință pentru studii de biochimie, astfel că dintr-o singură celulă se poate obține suficient ARN mesager pentru a alcătui o bibliotecă de ADN complementar. În sfârșit, aceste celule identificate pot fi injectate foarte ușor cu compuși marcați, anticorpi sau constructe genetice, proceduri care au deschis calea studierii la nivel molecular a convertirii semnalelor în celule nervoase individuale.

Irving Kupfermann și cu mine am delimitat în scurt timp un reflex de apărare foarte simplu: retragerea branhiei la stimularea sifonului, o acțiune care seamănă cu retragerea rapidă a mâinii de pe un obiect fierbinte. Când se aplică asupra sifonului un stimul tactil slab, atât sifonul, cât și branhia sunt retrase în cavitatea mantalei, spre a fi protejate sub pliul mantalei (Pinsker *et al.*, 1970) (Figura 7-1A). Kupfermann, Harold Pinsker și mai târziu Tom

Figura 7-1. Un comportament învățat simplu.

(A) O vedere dorsală a *Aplysia* prezentând branhia, organul respirator al animalului. O atingere ușoară a sifonului, cu o sondă fină, determină contractarea sifonului și retragerea branhiei. Aici, pliul mantalei este retractat, pentru o vedere mai bună asupra branhiei. Sensibilizarea reflexului de retragere a branhiei, prin aplicarea unui stimul nociv asupra altei părți a corpului, cum ar fi coada, accentuează reflexul de retragere a sifonului și branhiei.

(B) Repetițiile efectuate la un anumit interval de timp transformă memoria de scurtă durată în memorie de lungă durată la *Aplysia*. Înaintea antrenamentului de sensibilizare, o atingere slabă a sifonului determină numai un reflex slab și de scurtă durată de retragere a sifonului și branhiei. După un singur șoc nociv sensibilizator aplicat asupra cozii, aceeași atingere slabă determină o reacție reflexă mult mai amplă de retragere a sifonului și branhiei, amplificare ce durează aproximativ o oră. Noile șocuri aplicate asupra cozii duc la creșterea amplitudinii și duratei reacției.

Sursă: Modificat după Frost, W.N., Castellucci, V.F., Hawkins, R.D., *et al.*: „Monosynaptic Connections Made by the Sensory Neurons of the Gill- and Siphon-Withdrawal Reflex in *Aplysia* Participate in the Storage of Long-Term Memory for Sensitization”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 82: 8266–8269, 1985.

408 Carew, Robert Hawkins și cu mine am descoperit că acest reflex simplu poate fi modificat prin trei forme diferite de învățare: obișnuirea, sensibilizarea și condiționarea clasică (Carew *et al.*, 1972; Pinsker *et al.*, 1970, 1973). Examinând aceste trei forme de învățare, ne-a izbit asemănarea fiecăreia dintre ele cu formele corespondente de învățare la vertebratele superioare și la om. La fel ca în cazul învățării la vertebrate, stocarea mnezică pentru fiecare tip de învățare la *Aplysia* are două etape: cea a memoriei tranzitorii, care durează câteva minute, și cea a memoriei durabile, care durează câteva zile. Transformarea stocării mnezice de scurtă durată în stocare de lungă durată necesită repetiții la un anumit interval de timp — perfecțiunea se obține prin exercițiu, chiar și la melci (Figura 7-1B) (Carew *et al.*, 1972; Frost *et al.*, 1985; Pinsker *et al.*, 1973).

Ne-am concentrat inițial asupra unui singur tip de învățare. *Sensibilizarea* este o formă de frică învățată în cadrul căreia persoana sau animalul de laborator învață să reacționeze intens la un stimul altfel neutru (Frost *et al.*, 1985; Pinsker *et al.*, 1970, 1973). Spre exemplu, dacă o persoană este expusă brusc la un stimul aversiv, cum ar fi un foc de armă care răsună în apropiere, persoana va fi sensibilizată de zgomotul respectiv. Ca urmare, va fi speriată și va tresări la un stimul altfel inofensiv, cum ar fi o bătaie ușoară pe umăr. În mod similar, la aplicarea unui șoc aversiv asupra unei părți a corpului cum ar fi coada, un melc *Aplysia* recunoaște stimulul ca fiind aversiv și învață să-și intensifice reacțiile reflexe de apărare la o varietate de stimuli ulteriori aplicați asupra sifonului, chiar și la stimulii inofensivi (Castellucci *et al.*, 1989) (Figura 7-1A). Animalul ține minte șocul, iar durata păstrării acestei amintiri depinde de numărul repetărilor experienței nocive (Figura 7-1B). Un singur șoc dă naștere unei amintiri ce durează doar câteva minute; această amintire de scurtă durată nu necesită sinteza de noi proteine. Prin contrast, patru sau cinci șocuri aplicate la un anumit interval de timp asupra cozii dau naștere unei amintiri ce persistă câteva zile; această amintire de lungă durată necesită sinteza de noi proteine. Continuarea antrenamentului, în patru ședințe scurte de antrenament pe zi timp de patru zile, dă naștere unei amintiri și mai persistente, care durează câteva săptămâni și care necesită și ea sinteza de noi proteine. Așadar, exact ca învățarea complexă la animale (Ebbinghaus, 1885/1963; Flexner și Flexner, 1966), memoria de lungă durată a sensibilizării se deosebește de memoria de scurtă durată prin faptul că necesită sinteza de noi proteine. Aceasta a fost prima noastră dovadă clară a conservării mecanismelor biochimice de la *Aplysia* la vertebrate.

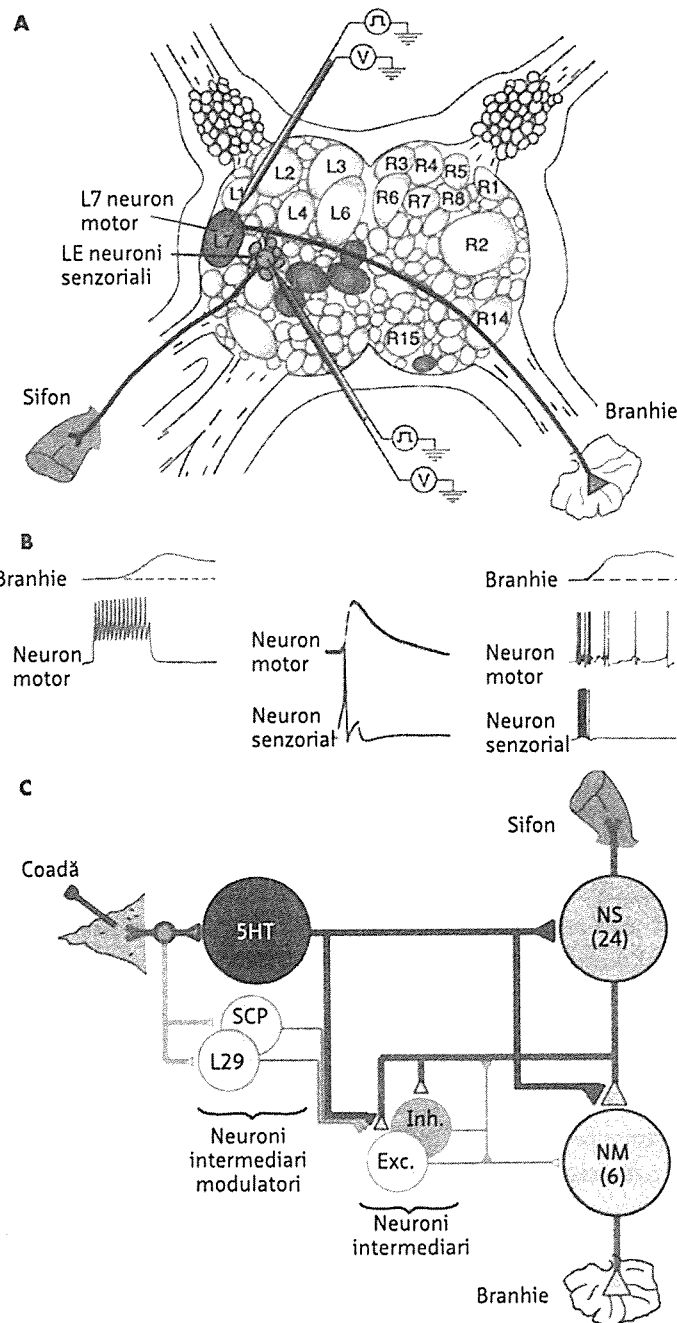
Kupfermann, Castellucci, Carew, Hawkins, John Byrne și cu mine am identificat componentele importante ale circuitului neuronal al reflexului de retragere

a branhiei (Figura 7-2). Circuitul este localizat la nivelul ganglionului abdominal și conține 24 de neuroni senzoriali centrali mecanoceptori, care inervează tegumentul sifonului și stabilesc conexiuni monosinaptice directe cu șase celule motorii ale branhiei (Byrne *et al.*, 1974, 1978a; Castellucci *et al.*, 1970). Neuroni senzoriali mai stabilesc și conexiuni indirecte cu celulele motorii, prin intermediul unor grupuri mici de neuroni intermediari excitatori și inhibitori (Hawkins *et al.*, 1981a, b). Pe lângă faptul că sunt identificabile, celulele individuale au și efecte surprinzător de ample asupra comportamentului (Figura 7-2B) (Byrne *et al.*, 1978a, b; Kandel, 1976). Examinând circuitul neuronal al acestui reflex, ne-a uimit invariabilitatea lui. La toate animalele pe care le-am examinat, fiecare celulă era conectată numai cu anumite celule-țintă, și nu cu altele (Figura 7-2C). Acest lucru era valabil și pentru circuitul neuronal al altor comportamente la *Aplysia*, între care eliberarea cernelii, controlul circulației și locomoția (Kandel, 1976, 1979). Acest fapt a ridicat o întrebare-cheie în studiul de biologie celulară asupra învățării: cum poate să se producă învățarea într-un circuit neuronal atât de precis constituit?

În 1894, Santiago Ramón y Cajal (1894) a avansat o teorie a stocării mnezice conform căreia amintirile sunt stocate prin formarea de noi conexiuni. Această idee vizionară a fost neglijată în bună măsură timp de jumătate de secol, savanții care studiau învățarea contrazicându-se pe tema unor idei concurente noi. În primul rând, Karl Lashley, Wolfgang Köhler și câțiva psihologi gestaltiști au avansat ipoteza că învățarea duce la modificări la nivelul câmpurilor electrice sau al gradientelor chimice care, au postulat ei, înconjoară populațiile neuronale și sunt determinate de totalitatea proceselor celulelor activate de procesul de învățare. În al doilea rând, Alexander Forbes și Lorente de Nó au avansat ipoteza că stocarea mnezică este realizată în mod dinamic de un lanț de neuroni cu autoreexcitare. Donald Hebb a promovat ulterior această idee ca mecanism al memoriei de scurtă durată. În sfârșit, Holger Hyden a avansat ipoteza că învățarea duce la modificări ale componenței de baze azotate a ADN-ului sau ARN-ului. Chiar dacă s-au discutat mult meritele fiecăreia dintre aceste idei, nu existau dovezi directe în sprijinul niciuneia (Kandel, 1968).

Kupfermann, Castellucci, Carew, Hawkins și cu mine am abordat în mod direct aceste idei alternative, ocupându-ne de întrebarea: cum se poate produce învățarea într-un circuit cu elemente neuronale fixe? Pentru a răspunde la întrebare, am examinat circuitul neuronal al reflexului de retragere a branhiei în timp ce animalul era supus sensibilizării, condiționării clasice sau obișnuirii. Studiile noastre au furnizat dovezi clare în sprijinul ideii avansate de Ramón y Cajal, aceea că învățarea rezultă din modificările de tărie ale conexiunilor

409



sinaptice dintre celule interconectate în manieră precisă (Castellucci *et al.*, 1970; Kupfermann *et al.*, 1970). Astfel, deși programul de dezvoltare al organismului asigură caracterul invariabil al conexiunilor dintre celule, el nu specifică tăria exactă. Experiența modifică tăria și eficacitatea acestor conexiuni chimice preexistente. Văzută din perspectiva acestor trei forme de învățare, plasticitatea sinaptică a ieșit în evidență ca mecanismul fundamental al stocării informațiilor de către sistemul nervos, un mecanism încorporat chiar în arhitectura moleculară a sinapselor chimice (Milner *et al.*, 1998).

Figura 7-2. Circuitul neuronal al reflexului de retragere a branhiei la *Aplysia*.

(A) În această vedere dorsală asupra ganglionului abdominal, cele șase celule motorii identificate aferente branhiei sunt maro, iar cei șapte neuroni senzoriali sunt albaștri. Un neuron senzorial care face sinapsă cu neuronul motor L7 al branhiei este stimulat electric cu un electrod intracelular, iar un microelectrod aflat la nivelul neuronului motor înregistrează potențialul sinaptic determinat de potențialul de acțiune al neuronului senzorial [vezi graficul din mijloc de la (B)]. Neuronul senzorial transmite aferența de la tegumentul sifonului; neuronul motor face conexiune directă cu branhia.

(B) Celulele individuale aduc contribuții semnificative la reflex. Stimularea unui singur neuron motor (graficul din stânga) determină o modificare detectabilă la nivelul branhiei, iar stimularea unui singur neuron senzorial determină un potențial sinaptic mare la nivelul neuronului motor (graficul din mijloc). Stimularea repetată a unui singur neuron senzorial determină creșterea frecvenței declanșării de impulsuri la nivelul neuronului motor, ducând la o contracție reflexă vizibilă a branhiei (graficul din dreapta). Un singur stimul tactil aplicat asupra tegumentului activează în mod normal 6–8 din cei 24 de neuroni senzoriali, determinându-i să declanșeze 1–2 potențiale de acțiune. Declanșarea repetitivă a zece potențiale de acțiune la nivelul unui singur neuron senzorial, menită să stimuleze declanșarea de potențiale la nivelul întregii populații (graficul din dreapta), simulează suficient de bine comportamentul reflex.

(C) Schema circuitului reflexului de retragere a branhiei. Sifonul este inervat de 24 de neuroni senzoriali care fac conexiune directă cu cei șase neuroni motorii. Neuroni senzoriali au conexiuni și cu populații de neuroni intermediari excitatori și inhibitori care, la rândul lor, fac conexiune cu neuroni motorii. Stimularea cozii activează trei clase de neuroni intermediari modulatori (neuroni serotonergici, neuroni care eliberează peptida cardioactivă mică și celulele L29), care acționează asupra terminațiilor neuronilor senzoriali, precum și asupra terminațiilor neuronilor intermediari excitatori. Acțiunea modulatorilor serotonergici este cea mai importantă; blocarea acțiunii acestor celule inhibă efectele stimulilor sensibilizatori.

Sursă: Din Glanzman, D.L., Mackey, S.L., Hawkins, R.D. *et al.*: „Depletion of Serotonin in the Nervous System of *Aplysia* reduces the Behavioral Enhancement of Gill Withdrawal as Well as the Heterosynaptic Facilitation Produced by Tail Shock”. *The Journal of Neuroscience* 9: 4200–4213, 1989.

Biologia moleculară a memoriei de scurtă durată și de lungă durată

Care sunt mecanismele moleculare prin care se constituie amintirile de scurtă durată și cum sunt ele transformate în amintiri de lungă durată? La început ne-am concentrat asupra sensibilizării de scurtă durată. În colaborare cu James H. Schwartz, am constatat că modificările sinaptice, asemeni comportamentului de scurtă durată, se exprimau chiar și atunci când sinteza proteinelor era inhibată. Această constatare ne-a sugerat în primă instanță că plasticitatea sinaptică de scurtă durată ar putea fi mediată de un al doilea sistem mesager, cum ar fi AMP-ul ciclic (AMP-c) (Schwartz *et al.*, 1971). Mergând pe firul acestei idei, Schwartz, Howard Cedar și cu mine am descoperit în 1972 că stimularea căilor modulatorie activate în timpul facilitării heterosinaptice duce la o creștere a AMP-c la nivelul ganglionului abdominal (Cedar *et al.*, 1972). Cedar și Schwartz (1972) au constatat că serotonina și dopamina, neurotransmițători candidați, pot să simuleze această acțiune a stimulării electrice și să determine creșterea nivelurilor de AMP-c. Ulterior, Hawkins, Castellucci, David Glanzman și cu mine am descris sistemul modulator activat de un stimul sensibilizator aplicat asupra cozii (Glanzman *et al.*, 1989; Hawkins *et al.*, 1981b; Mackey *et al.*, 1989) și am confirmat că el conține neuroni intermediari serotoninergici.

Am constatat apoi că serotonina acționează asupra anumitor receptori de la nivelul terminațiilor presinaptice ale neuronului senzorial, pentru a intensifica descărcarea de transmițător. În 1976, Marcello Brunelli, Castellucci și cu mine am injectat AMP-c direct în celulele presinaptice și am constatat că și acest lucru determină facilitarea presinaptică (Brunelli *et al.*, 1976; Kandel *et al.*, 1976). Aceasta a fost cea mai convingătoare dovadă disponibilă la acea oră că AMP-c este implicat în controlarea tăriei sinaptice și ne-a prilejuit prima descoperire a unui mecanism molecular al memoriei de scurtă durată — reglarea eliberării de transmițător (Figura 7-3).

Cum stimulează AMP-c eliberarea de transmițător? Serotonina — sau AMP-c injectat — duce la excitabilitate crescută și la o lărgire a potențialului de acțiune, reducând anumiți curenți de K^+ și permițând un influx mai mare de Ca^{2+} la nivelul terminației presinaptice odată cu fiecare potențial de acțiune (Klein și Kandel, 1980). Influxul mai mare de Ca^{2+} poate contribui la intensificarea eliberării de transmițător. Mergând pe urmele lui Paul Greengard, care avansase ipoteza că AMP-c își exercită acțiunea la nivelul creierului prin intermediul proteinkinazei dependente de AMP-c (PKA), Marc Klein și cu mine am avansat

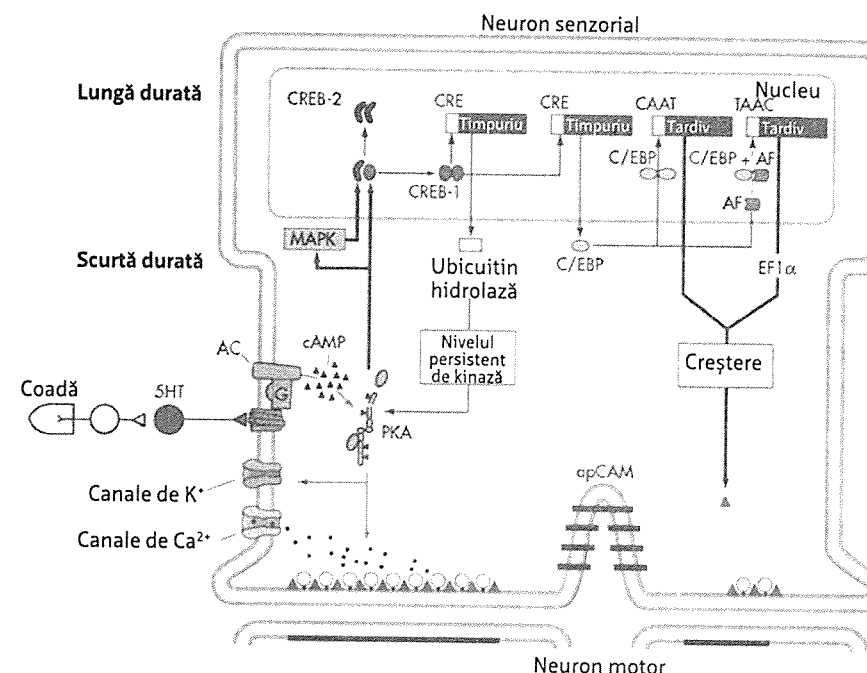


Figura 7-3. Efectele sensibilizării de scurtă durată și de lungă durată asupra componentei monosinaptice a reflexului de retragere a branhiei la *Aplysia*.

În sensibilizarea de scurtă durată (ce persistă între câteva minute și câteva ore), un singur șoc aplicat asupra cozii determină o eliberare trecătoare de serotonină ce duce la modificarea covalentă a proteinelor preexistente. Serotonina acționează asupra unui receptor transmembranar de serotonină pentru a activa enzima adenililciclază (AC), care convertește ATP în AMP-c, mesagerul secund. La rândul său, AMP-c recrutează proteinkinaza A (PKA) dependentă de AMP-c, legându-se de subunitățile reglatoare (fusuri) și făcându-le să se disocieze de unitățile catalitice (ovale) și să le elibereze. Aceste subunități pot apoi să fosforileze substraturi (canale și mecanisme de exocitoză) la nivelul terminațiilor presinaptice, ducând la disponibilizarea și eliberarea unei cantități sporite de transmițători. În sensibilizarea de lungă durată, stimularea repetată determină creșterea nivelului de AMP-c și menținerea lui la o cotă crescută timp de câteva minute. Subunitățile catalitice pot atunci să migreze în nucleu și să recruteze proteinkinaza activată de mitogeni (MAPK). La nivelul nucleului, PKA și MAPK fosforilează și activează proteina cu legare la elementul reactiv al AMP-c (CREB) și anihilează acțiunea represivă a CREB-2, un inhibitor al CREB-1. La rândul ei, CREB-1 activează mai multe gene cu reacție imediată, între care o ubiquitin hidrolază necesară pentru reglarea proteolizei subunității reglatoare a PKA. Clivajul subunității reglatoare (inhibitoare) duce la activitatea persistentă a PKA, care duce la fosforilarea durabilă a proteinelor de substrat ale PKA. O a doua genă cu reacție imediată activată de CREB-1 este C/EBP, care acționează atât ca homodimer, cât și ca heterodimer cu factorul activator (FA) pentru a activa gene „în aval” [inclusiv factorul de elongație 1 α (EF1 α)] care duc la formarea de noi conexiuni sinaptice.

ipoteza că AMP-c poate să determine fosforilarea acestui canal de K⁺ prin activarea PKA (Klein și Kandel, 1980). În experimentele realizate în colaborare cu Paul Greengard, în 1980, Castellucci, Schwartz și cu mine am constatat că subunitatea catalitică activă a PKA, singură, determină amplificarea potențialului de acțiune și intensificarea eliberării de glutamat (Castellucci *et al.*, 1980). Invers, inhibitorul peptidic specific al PKA (PKI) blochează acțiunile serotoninei. Aceste descoperiri au furnizat dovezi directe cu privire la rolul PKA în facilitarea presinaptică de scurtă durată (Byrne și Kandel, 1995; Castellucci *et al.*, 1982).

Într-o serie elegantă de experimente, Steven Siegelbaum, Joseph Camardo și Michael Shuster au identificat un nou canal de K⁺, canalul de K⁺ de tip S, și au arătat că și el poate fi modulată de AMP-c (Siegelbaum *et al.*, 1982) și că PKA poate să acționeze în mod direct asupra canalului de K⁺ de tip S (Shuster *et al.*, 1985). Ulterior, Byrne a arătat că serotonina modulează și un canal K⁺ de rectificare întârziată (Byrne și Kandel, 1995). Canalul de tip S mediază creșterea excitabilității, cu o contribuție minoră în ce privește amplificarea, pe când canalul de K⁺ de rectificare întârziată contribuie prea puțin la excitabilitate, însă îndeplinește un rol major în amplificarea vârfurilor. În sfârșit, Hochner, Klein și cu mine — și, independent, Jack Byrne și colegii săi — am arătat că, pe lângă amplificarea vârfurilor, serotonina intensifică totodată eliberarea, printr-o acțiune deocamdată nespecificată asupra aparatului eliberării. Astfel, serotonina duce la o creștere a AMP-c presinaptic, care activează PKA și duce la întărirea sinapsei prin eliberarea intensificată de transmițător, determinată de o combinație de mecanisme (Figura 7-3) (Byrne și Kandel, 1995).

Transcripția mediată de CREB-1

Înlocuind șocurile propriu-zise aplicate asupra cozii cu doze de serotonină (transmițătorul eliberat în urma șocurilor asupra cozii), Samuel Schacher, Pier Giorgio Montarolo, Philip Goelet și cu mine am elaborat un model al sensibilizării folosind un preparat alcătuit dintr-o singură celulă senzorială ce stabilea conexiuni sinaptice cu o singură celulă motorie (Montarolo *et al.*, 1986). Am putut să declanșăm atât facilitarea de scurtă durată, cât și pe cea de lungă durată și am constatat, la fel ca în cazul animalului intact, că procesul de lungă durată se deosebește de cel de scurtă durată prin faptul că necesită sinteza de proteine noi.

Am folosit acest preparat celular ca să ne întrebăm: ce gene sunt activate pentru a transforma procesul de scurtă durată în cel de lungă durată și ce gene

sunt esențiale pentru menținerea procesului de lungă durată? Am constatat că cinci doze de serotonină aplicate succesiv (simulând cinci șocuri aplicate succesiv asupra cozii) activează PKA, care recrutează la rândul ei proteinkinaza activată de mitogeni (MAPK). Ambele migrează în nucleu, unde activează o cascadă de transcripții ce începe cu factorul de transcripție CREB-1, proteina 1 cu legare la elementul reactiv al AMP-c, numită astfel deoarece se leagă de un element reactiv al AMP-c (CRE) de la nivelul segmentului promotor al genelor-țintă (Figura 7-3). Primul indiciu al importanței CREB în memoria de lungă durată a fost furnizat în 1990 de către Pramod Dash și Binyamin Hochner (Dash *et al.*, 1990). Aceștia au injectat în nucleul unui neuron senzorial de cultură oligonucleotide care purtau elementul ADN al CRE, eliminând astfel CREB. Acest tratament a dus la blocarea facilitării de lungă durată, dar nu și a celei de scurtă durată (Figura 7-3). Ulterior, Dusan Bartsch a clonat CREB-1a al *Aplysia* (CREB-1a-Ap) și a arătat că injectarea formei fosforilate a acestui factor de transcripție este capabilă, singură, să inițieze procesul memoriei de lungă durată. „În aval” față de CREB-Ap (Bartsch *et al.*, 1998), Cristina Alberini și Bartsch au găsit alți doi factori reglatori ai transcripției pozitive, proteina cu legare la stimulatorul casetei CAAT (C/EBP-Ap) și factorul de activare (Ap/AF) (Alberini *et al.*, 1994; Bartsch *et al.*, 2000). CREB-1 activează acest set de gene cu reactivitate imediată, care acționează, la rândul lor, asupra genelor „din aval” pentru a declanșa formarea de noi conexiuni sinaptice (Bacskai *et al.*, 1993; Bailey și Kandel, 1993; Bailey *et al.*, 1992; Dash *et al.*, 1990; Glanzman *et al.*, 1990; Kaange *et al.*, 1993; Martin *et al.*, 1997; Schacher *et al.*, 1998) (Figura 7-3). Așa cum au arătat pentru prima oară Craig Bailey și Mary Chen, memoria de lungă durată persistă datorită formării de noi conexiuni sinaptice, o modificare structurală cu durată similară cu cea a memoriei comportamentale (Bailey și Chen, 1988, 1989; Bailey și Kandel, 1993; Bailey *et al.*, 1992). Pe măsură ce amintirea se șterge, conexiunile se retrag în timp. Un neuron senzorial tipic la organismul *Aplysia* intact are circa 1 200 de protuberanțe sinaptice. După sensibilizarea de lungă durată, numărul crește de peste două ori, la aproape 2 600; cu timpul, cifra scade la circa 1 500.

Limitări inhibitoare

În 1995, Bartsch a descoperit că factorii reglatori pozitivi constituie doar jumătate din poveste — există și limitări inhibitoare ale memoriei. Facilitarea sinaptică de lungă durată necesită nu doar activarea genelor stimulatorie ale

memoriei, ci și inactivarea genelor inhibitorii ale memoriei (Figura 7-3). Una dintre acestea, factorul de transcriere ApCREB-2, poate să reprime transcripția mediată de ApCREB-1a; înlăturarea acestei inhibări duce la scăderea pragului procesului de lungă durată.

Astfel, în timpul stocării mnezice de lungă durată este declanșată o cascadă strict controlată de activare a genelor, genele inhibitorii ale memoriei constituind un prag sau punct de verificare al stocării mnezice, probabil pentru a permite doar învățarea trăsăturilor caracteristice. Genele supresoare ale memoriei ar putea să permită modularea stocării mnezice de către stimulii afectivi, cum se întâmplă în cazul „amintirilor vii”, amintiri ale unor evenimente cu încărcătură afectivă care sunt reactualizate amănunțit, ca și cum s-ar fi întâipărit în creier, instantaneu și profund, o imagine completă.

Specificitatea sinaptică a facilitării de lungă durată

Descoperirea unei cascade a transcripției a explicat de ce memoria de lungă durată necesită sinteza de noi proteine imediat după antrenament, dar a ridicat o nouă problemă de biologie celulară. Un singur neuron stabilește sute de contacte cu numeroase celule-țintă. Modificările sinaptice de scurtă durată sunt specifice fiecărei sinapse. Cum modificările sinaptice durabile necesită o transcripție și, așadar, implicarea nucleului, este stocarea mnezică de lungă durată un proces la nivelul întregii celule sau există mecanisme de biologie celulară care mențin specificitatea sinaptică a facilitării de lungă durată?

Pentru a răspunde la aceste întrebări, Kelsey Martin a realizat o cultură cu o singură celulă senzorială de *Aplysia* cu axon bifurcat și doi neuroni motorii, formând două sinapse aflate la mare distanță una de alta (Figura 7-4A). În acest sistem de cultură, o singură doză de serotonină aplicată asupra uneia dintre sinapse determină o facilitare trecătoare numai la nivelul acelei sinapse, cum se și aștepta (Casadio *et al.*, 1999; Martin *et al.*, 1998). Cinci doze de serotonină aplicate asupra unei singure ramificații determină o facilitare durabilă (de 72 ore), limitată și ea la sinapsa stimulată (Figura 7-4B). Această facilitare durabilă, specifică sinapsei, necesită CREB și duce la modificări structurale. Așadar, în ciuda implicării proceselor nucleare, modificările de lungă durată ale funcției și structurii sinaptice sunt limitate numai la acele sinapse stimulate de serotonină.

Cum se explică acest lucru? Martin, Andrea Casadio, Bailey și cu mine am constatat că cinci doze de serotonină trimit la nucleu un semnal pentru activarea

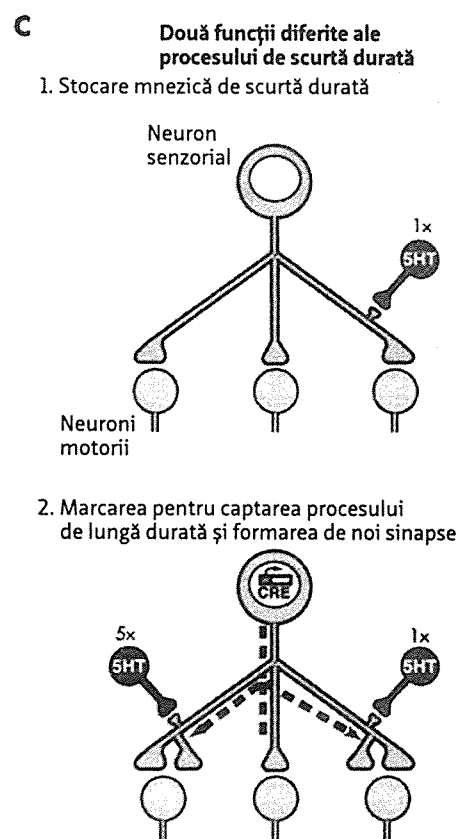
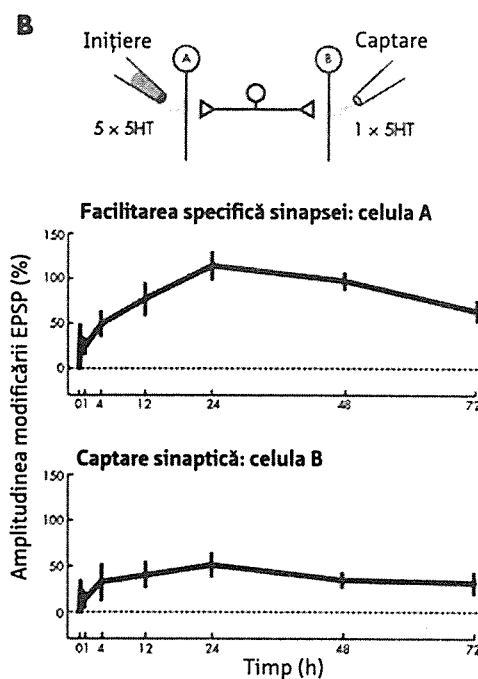
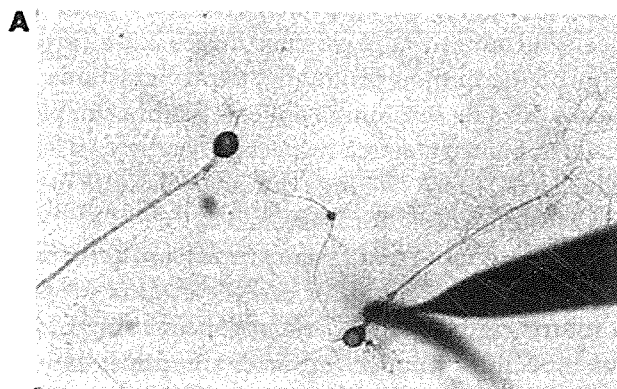
CREB-1, iar nucleul pare apoi să trimită proteine la nivelul tuturor terminațiilor; totuși, numai acele terminații care au fost marcate de serotonină pot să folosească aceste proteine în mod productiv, pentru creșterea sinaptică. Mai mult chiar, o singură doză de serotonină aplicată asupra sinapsei nestimulate anterior este suficientă pentru a marca respectiva sinapsă, astfel încât să poată capta o formă redusă a facilitării de lungă durată declanșată în cealaltă locație prin cinci doze de serotonină (Figura 7-4B).

Aceste rezultate ne-au oferit o nouă și surprinzătoare descoperire cu privire la facilitarea de scurtă durată. Stimulul care determină procesul de scurtă durată are două roluri (Figura 7-4C). Când acționează singur, el determină o creștere selectivă, specifică sinapsei, a tăriei sinaptice, care contribuie la memoria de scurtă durată, de câteva minute. Când acționează conjugat cu activarea CREB inițiată de un proces de lungă durată fie la nivelul sinapsei respective, fie la nivelul oricărei alte sinapse a aceluiași neuron, stimulul marchează local acele sinapse la nivelul cărora acționează. Sinapsa marcată poate apoi să utilizeze proteinele activate de CREB pentru creștere sinaptică, spre a determina o modificare durabilă a tăriei sinaptice. Așadar, logica procesului de lungă durată presupune o integrare la distanță care se deosebește de procesul de scurtă durată. În procesul de lungă durată, funcția sinapsei nu este determinată doar de istoricul utilizării sinapsei respective, ci și de starea mecanismului de transcripție din nucleu.

Cum marchează o doză de serotonină o sinapsă în vederea modificării de lungă durată? Pentru ca schimbările structurale să persiste este necesară sinteza locală a proteinelor (Casadio *et al.*, 1999). Activitatea importantă a lui Oswald Steward la începutul anilor 1980 a arătat că dendritele conțin ribozomi și că anumite secvențe de ARN-m sunt transportate și traduse la nivelul dendritelor (Steward, 1997). Experimentele noastre au arătat că o funcție a acestor secvențe de ARN-m traduse local este cea de a stabili modificările funcționale și structurale de lungă durată specifice sinapsei.

Reglarea prin neurotransmițători a sintezei locale a proteinelor

Așadar, aceste studii au revelat un nou tip de acțiune sinaptică, al patrulea, mediat de semnalizarea prin neurotransmițători (Figura 7-5). Trei dintre acestea patru au reieșit, cel puțin în parte, din studierea învățării și memoriei. În primul rând, în 1951, Katz și Fatt au inaugurat studierea modernă a transmiterii



chimice prin descoperirea receptorilor ionotropi care reglează fluxul de ioni prin canalele ionice cu poartă de transmițător, pentru declanșarea de acțiuni sinaptice rapide, cu durată de milisecunde (Fatt și Katz, 1951). În al doilea rând, în anii 1970 au fost descoperiți receptori metabotropi care activează căile mesagerilor secunzi, cum ar fi calea PKA-AMP-c, pentru a determina activități sinaptice lente, ce durează câteva minute (Greengard, 1976). Așa cum am văzut la *Aplysia*, această acțiune sinaptică lentă poate regla eliberarea de transmițător, contribuind prin aceasta la memoria de scurtă durată a sensibilizării. În al treilea rând, o acțiune sinaptică și mai persistentă, cu durata de câteva zile, rezultă din acțiunea repetată a unui transmițător modulator cum e serotonina. Prin aplicări repetate de serotonină, kinazele cu rol de mesager secund migrează în nucleu, unde activează o cascadă de inducție a genelor, ce duce la formarea de noi conexiuni sinaptice. Acest lucru ridică, desigur, problema specificității sinaptice de care ne-am ocupat mai sus. Experimentele noastre pe sistemul bifurcat de cultură au revelat o nouă acțiune a neurotransmițătorilor, al patrulea tip: marcarea sinapsei și reglarea sintezei proteice locale, care contribuie la instituirea facilitării de lungă durată specifică sinapsei.

Figura 7-4. Un singur neuron senzorial stabilește conexiuni cu numeroase celule-țintă.

Necesitatea unui mecanism de transcripție în cadrul memoriei de lungă durată ridică întrebarea: care este unitatea stocării de lungă durată a informațiilor? Este ea o singură sinapsă, ca în cazul facilitării de scurtă durată, sau întregul neuron? Există un mecanism care limitează facilitarea sinaptică la unele conexiuni sinaptice?

(A) Această fotomicrografie prezintă un sistem de cultură elaborat pentru a examina acțiunea a două ramuri independente ale unui singur neuron senzorial de *Aplysia* (neuronul mic din mijloc) asupra a doi neuroni motorii (neuroni mari). Serotonina poate fi aplicată selectiv asupra uneia dintre ramuri, iar asupra celeilalte nu. Fluxul de serotonină poate fi monitorizat cu ajutorul pigmentului verde.

(B) Facilitatea de lungă durată este specifică sinapsei și poate fi captată la nivelul unei alte ramuri de către stimulul care inițiază procesul de scurtă durată. Cinci doze de serotonină aplicate la locul inițierii (celula A) determină facilitarea specifică sinapsei prezentată la (B). Această facilitare specifică sinapsei nu este vizibilă la nivelul sinapsei cu celula B decât dacă sinapsa este pregătită și ea cu o singură doză de serotonină.

(C) Două efecte ale facilitării de scurtă durată: stocarea mnezică de scurtă durată, atunci când acționează singură, și marcarea sinapsei specifice căreia îi este aplicată pentru captarea ulterioară a proteinelor necesare pentru facilitarea de lungă durată și formarea unei noi sinapse, atunci când este aplicată conjugat cu cinci doze administrate asupra altui set de terminații.

Sursă: (A) și (B) din Martin, K.C., Cascadio, A., Zhu, H. *et al.*: „Synapse-Specific Transcription-Dependent Long-Term Facilitation of the Sensory to Motor Neuron Connection in *Aplysia*: A Function for Local Protein Synthesis in Memory Storage”. *Cell* 91: 927–938, 1998. Folosit cu permisiunea Editurii Elsevier.

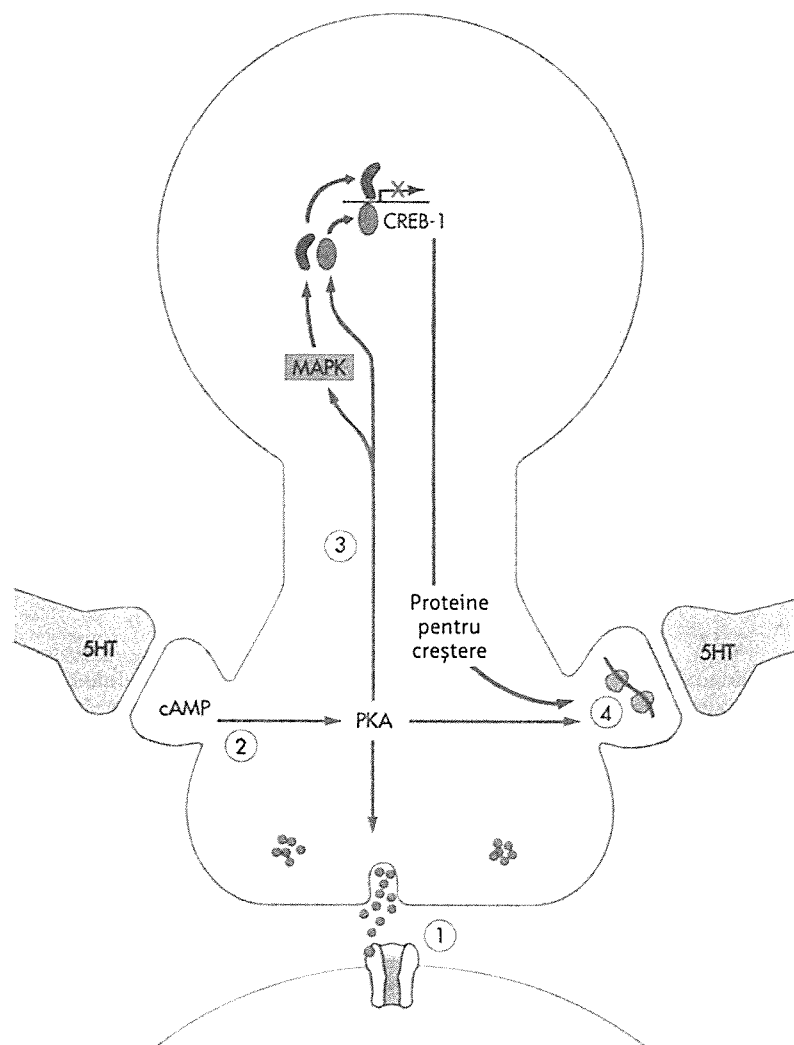


Figura 7-5. Un dialog între gene și sinapse.

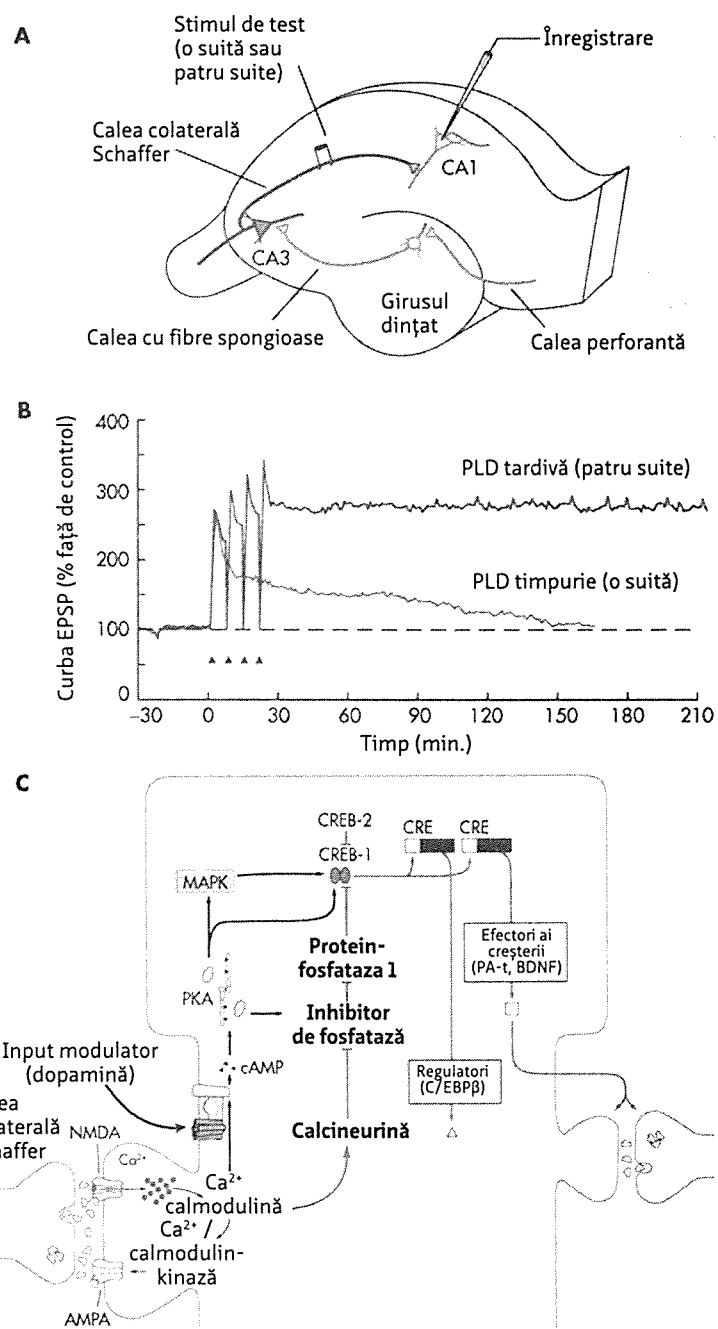
Patru consecințe ale acțiunii neurotransmițătorilor. 1) Activarea de către transmițător a unui canal ionic cu poartă controlată de ligand duce la o acțiune sinaptică rapidă, cu o durată de câteva milisecunde. 2) Activarea de către transmițător a unui receptor transmembranar și a unei kinaze cu rol de mesager secund duce la o acțiune sinaptică mai persistentă, cu durata de câteva minute. 3) Activarea repetată de către transmițător a unui receptor transmembranar duce la migrarea kinazei în nucleu și la activarea transcripției, determinându-se o acțiune sinaptică persistentă. 4) Activarea de către transmițător a sintezei locale a proteinelor, pentru a stabili facilitarea specifică sinapsei.

Memoria explicită

Până aici m-am ocupat numai de cazurile cele mai simple ale stocării mnezice — cele care implică reflexele —, o formă numită memorie implicită sau procedurală. Memoria implicită este memoria deprinderilor perceptive și motorii și se exprimă prin execuție fără reamintirea conștientă a episoadelor trecute. Prin contrast, amintirile importante pentru noi se numesc explicite (sau declarative). Aceste amintiri necesită reactualizarea conștientă și se referă la oameni, locuri, obiecte și evenimente. Memoria explicită face apel la un sistem anatomic specializat de la nivelul lobului temporal median și la o structură din profunzimea lui, hipocampusul (Bacskai *et al.*, 1993; Castellucci *et al.*, 1978; Milner *et al.*, 1998) (Figura 7-6A). Cum se stochează amintirile explicite? Louis Flexner, Bernard Agranoff, Sam Barondes și Larry Squire au arătat că memoria explicită are o fază de scurtă durată, care nu necesită sinteza proteică, și o fază de lungă durată, care o necesită (Bacskai *et al.*, 1993). Sunt reprezentate aceste două componente ale stocării mnezice și la nivelul celular? Ce reguli guvernează stocarea în memoria explicită?

Acum un deceniu, când am împlinit 60 de ani, mi-am adunat curajul și am revenit la hipocampus. Realizând ablația țintită a genelor în celulele stem ale embrionului de șoarece, Mario Capecchi și Oliver Smithies au furnizat un sistem genetic superb pentru corelarea genelor individuale cu plasticitatea sinaptică, pe de o parte, și cu stocarea complexă în memoria explicită, pe de altă parte. Sistemul lobului temporal median la șoareci, incluzând hipocampusul, este similar cu cel al oamenilor. Șoarecii își folosesc hipocampusul la fel ca noi, pentru a stoca amintiri despre locuri și obiecte (Figura 7-6A).

Deși încă nu știm multe despre modul în care sunt transformate informațiile la intrarea și la ieșirea din hipocampus, s-a stabilit ferm că hipocampusul conține o reprezentare celulară a spațiului extrapersonal — o hartă cognitivă a spațiului —, iar leziunile hipocampusului afectează sarcinile spațiale (Grant *et al.*, 1992). În plus, în 1972, Terji Lømo și Tim Bliss au descoperit că o cale majoră de la nivelul hipocampusului, calea perforantă, prezintă plasticitate dependentă de activitate, o modificare numită acum potențare de lungă durată (PLD) (Figura 7-6B). În regiunea CA1 a hipocampusului, PLD este declanșată postsinaptic prin activarea unui receptor NMDA pentru glutamat. La sfârșitul anilor 1980, Richard Morris a constatat că blocarea pe cale farmacologică a receptorului NMDA nu numai că împiedică PLD, ci blochează și stocarea mnezică (Bliss și Lømo, 1973; Morris *et al.*, 1986).



Aceste cercetări anterioare asupra PLD la nivelul secțiunilor din hipocamp se concentraseră asupra reacției la una sau două suite de stimuli electrici. La *Aplysia* însă am constatat că amintirile de lungă durată se formează cel mai eficient în urma stimulărilor repetate (Figura 7-1B). Așadar, atunci când ne-am îndreptat atenția asupra hipocampului, Uwe Frey, Yan-You Huang, Peter Nguyen și cu mine am examinat dacă PLD se modifică în urma stimulării repetate (Frey *et al.*, 1993; Nguyen *et al.*, 1994; Nicoll și Malenka, 1999) și am constatat că PLD la nivelul hipocampului are etape, asemenea facilitării la *Aplysia*. Etapa timpurie a PLD, determinată de o singură suită de stimuli, durează numai 1–3 ore și nu necesită sinteza de proteine noi (Nguyen *et al.*, 1994); ea presupune modificări covalente ale proteinelor preexistente, care duc la întărirea conexiunilor preexistente, similară în principiu cu facilitarea de scurtă durată la *Aplysia*. Prin contrast, suitele repetate de stimuli electrici determină o etapă tardivă a PLD, ale cărei proprietăți sunt foarte diferite de cele ale PLD timpurii și similare cu facilitarea de lungă durată la *Aplysia* (Figura 7-6B). Etapa tardivă a PLD persistă timp de cel puțin o zi și presupune atât traducere genetică, cât și transcripție. Etapa tardivă a PLD, la fel ca stocarea de lungă durată în memoria implicită, necesită PKA, MAPK și CREB și pare

Figura 7-6. Potentarea de lungă durată (PLD) la nivelul hipocampului.

(A) Trei căi de conducere majore, fiecare dând naștere la PLD. *Calea perforantă* ce pornește de la subiculum formează conexiuni excitatorii cu celulele granulare ale girusului dințat. *Calea cu fibre spongioase*, formată de axonii celulelor granulare din girusul dințat, face legătura între celulele granulare și celulele piramidale din aria CA3 a hipocampului. *Calea colaterală Schaffer* face legătura între celulele piramidale ale regiunii CA3 a hipocampului și celulele piramidale din regiunea CA1 a hipocampului.

(B) Faza timpurie și cea tardivă a PLD la nivelul căii colaterale Schaffer. O singură suită de stimuli timp de 1 secundă, la 100 Hz, determină o PLD timpurie, iar patru suite la intervale de 10 minute determină faza tardivă a PLD. PLD timpurie durează circa două ore, iar PLD tardivă, peste 24 de ore.

(C) Un model al fazei tardive a PLD la nivelul căii colaterale Schaffer. O singură suită de potențiale de acțiune inițiază PLD timpurie, activând receptorii NMDA, influxul de Ca^{2+} în celula postsinaptică și activarea unui set de mesageri secunzi. În urma suitelor repetate de potențiale de acțiune (ilustrate aici), influxul de Ca^{2+} activează și o adenililciclază (AC), care activează proteinkinaza dependentă de AMP-c. Kinaza este transportată în nucleu, unde fosforilează CREB. CREB activează la rândul său ținte (C/EBP β , PA-t, BDNF) despre care se crede că duc la modificări structurale. Mutațiile survenite la șoareci care duc la blocarea PKA sau a CREB reduc sau elimină faza tardivă a PLD. Adenililciclaza poate fi modulată și de semnale de dopamină și, poate, de alte inputuri modulatorie. În plus, există limitări (liniile îngroșate) care inhibă PLD tardivă și stocarea mnezică. Îndepărtarea acestor limitări coboară pragul PLD tardive și facilitează stocarea mnezică.

să ducă la formarea de noi conexiuni sinaptice (Bolshakov *et al.*, 1997; Bourtchouladze *et al.*, 1994; Engert și Bonhoeffer, 1999; Frey *et al.*, 1993; Impey *et al.*, 1998; Ma *et al.*, 1999; Muller, 1997; Nguyen *et al.*, 1994; Nicoll și Malenka, 1999; Yin și Tully, 1996) (Figura 7-6C).

Etapa tardivă a PLD și memoria explicită

Pentru a explora mai departe rolul specific al PKA și al PLD tardive în stocarea mnezică, Ted Abel, Mark Barad, Rusiko Bourtchouladze, Peter Nguyen și cu mine am obținut șoareci transgenici care exprimă *R(AB)*, o formă mutantă a subunității reglatoare a PKA care inhibă activitatea enzimelor (Abel *et al.*, 1997). La acești șoareci transgenici *R(AB)*, reducerea activității PKA la nivelul hipocampului a fost însoțită de o reducere semnificativă a PLD tardive, în timp ce transmiterea sinaptică bazală și PLD timpurie au rămas neschimbate. În mod foarte interesant, acest deficit al etapei tardive a PLD a fost însoțit de deficite comportamentale în ce privește memoria de lungă durată, dependentă de hipocamp, a spațiului extrapersonal, în timp ce învățarea și memoria de scurtă durată nu au fost afectate (Figura 7-7A și B). Așadar, în stocarea amintirilor explicite ale spațiului extrapersonal la nivelul hipocampului mamiferelor, PKA joacă un rol critic în transformarea memoriei de scurtă durată în memorie de lungă durată, așa cum joacă în stocarea la nivelul memoriei implicite la *Aplysia* și *Drosophila*.

Folosind șoarecii *R(AB)*, ne-am putea întreba: de ce animalele cu semnalizare prin PKA compromisă au dificultăți cu orientarea în spațiu (Abel *et al.*, 1997)? Ne-au influențat studiile clasice ale lui John O'Keefe și John Dostrovsky, care au descoperit în 1971 că celulele piramidale ale hipocampului — celulele care sunt examinate în mod artificial stimulând electric calea colaterală Schaffer în timpul studierii PLD — sunt „celule poziționale”; ele codifică spațiul extrapersonal la nivelul animalului (O'Keefe și Nadel, 1978). O celulă piramidală dată va descărca impulsuri numai atunci când capul șoarecelui se află într-o anumită parte a unui spațiu închis — câmpul pozițional al celulei. Când este plasat într-un mediu nou, animalul își elaborează în câteva minute o reprezentare internă a spațiului (prin descărcarea coordonată de impulsuri de către o populație de celule poziționale) ce rămâne stabilă în mod normal zile întregi. Aceeași celulă va avea același câmp de descărcare de fiecare dată când animalul este reintrodus în mediul respectiv. Când animalul este plasat într-un al doilea mediu, se formează o nouă hartă — și de această dată în câteva

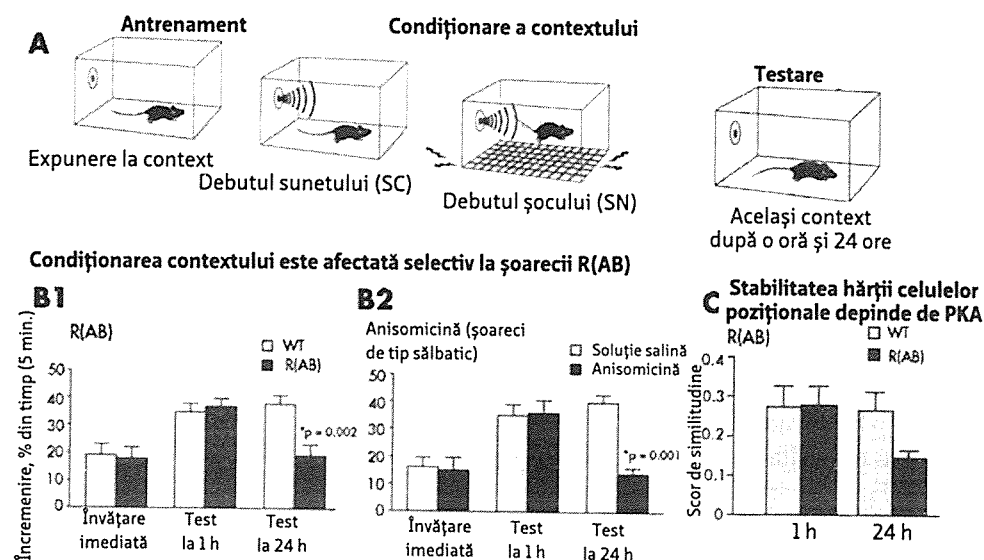


Figura 7-7. Învățarea contextuală și stabilitatea celulelor poziționale.

(A) Protocolul condiționării contextului este alcătuit din expunerea la context, urmată de un sunet și apoi de un șoc. Animalele sunt ulterior testate la o oră și la 24 ore după antrenament.

(B1) Șoarecii mutanți care exprimă gena *R(AB)* la nivelul hipocampului, aceasta blocând acțiunea PKA, au un defect selectiv ce afectează memoria contextuală de lungă durată. Șoarecii care exprimau gena *R(AB)* au fost condiționați să aibă o reacție de încremenire la context. După ce s-au familiarizat cu contextul, șoarecii auzeau un sunet și li se administra un șoc prin intermediul rețelei electrificate din pardoseală. Ca urmare, animalele au învățat să asocieze contextul spațiului cu șocul și să încremenească data viitoare când erau așezate în cutie. Acești șoareci aveau o bună amintire de scurtă durată, evaluată la o oră, a încremenirii în contextul respectiv, dar la 24 de ore nu mai încremeneau în acel context, ceea ce arată un defect al unei forme de memorie explicită (declarativă) de lungă durată ce necesită intervenția hipocampului. (B2) Șoarecii de tip sălbatic expuși în timpul antrenamentului la anisomicină, un inhibitor al sintezei proteinelor, au prezentat un defect similar al memoriei de lungă durată când au fost testați la 24 de ore după condiționare.

(C) Stabilitatea celulelor poziționale pentru șoarecii *R(AB)* și de tip sălbatic. Șoarecii *R(AB)* cu un defect de PKA și de PLD tardivă formează câmpuri poziționale care sunt stabile după o oră. Aceste câmpuri nu mai sunt stabile după 24 de ore.

Sursă: (A) și (B) din Abel, T., Nguyen, P.V., Barad, M. *et al.*: „Genetic Demonstration of a Role for PKA in the Late Phase of LTP and in Hippocampus-Based Long-Term Memory”. *Cell* 88: 615–626, 1997. (C) Din Rotenberg, A., Abel, T., Hawkins, R.D., *et al.*: „Parallel Instabilities of Long-Term Potentiation, Place Cells, and Learning Caused by Decreased Protein Kinase A Activity”. *The Journal of Neuroscience* 20: 8096–8102, 2000; și Agnihotri, N., Hawkins, R.D., Kandel, E.R., *et al.*: „Protein Synthesis Inhibition Selectively Abolishes Long-Term Stability of Hippocampal Place Cell Maps”. *Abstracts — Society for Neuroscience* 27: 316.14, 2001. Folosite cu permisiunea Editurii Elsevier.

426 minute —, folosindu-se în parte unele dintre celulele care au alcătuit harta primului mediu și în parte celule piramidale care au fost anterior inactive (O'Keefe și Nadel, 1978).

M-a izbit faptul că formarea unei hărți noi seamănă cu un proces de învățare. Harta se dezvoltă cu timpul, pe măsură ce animalul se familiarizează cu spațiul și, odată învățată, harta spațiului este păstrată timp de zile și săptămâni. Pentru a testa dacă căile moleculare subiacente etapei tardive a PLD sunt importante pentru stabilizarea de lungă durată a acestei hărți, Cliff Kentros, Robert Muller, Hawkins și cu mine am blocat pur și simplu PLD pe cale farmacologică, printr-un antagonist al receptorului de NMDA (Kentros *et al.*, 1998). Când au fost plasate într-un mediu nou, animalele cu receptori de NMDA blocați și-au format o hartă spațială bună, care rămăsese stabilă o oră mai târziu. După 24 de ore însă, majoritatea celulelor piramidale nu mai păstrau reprezentarea câmpului pe care o avuseseră inițial. Aceasta sugerează că activarea receptorilor de NMDA — poate o etapă a modificării tăriei sinapsei — este necesară pentru stabilizarea de lungă durată a unei hărți a celulelor poziționale, rezultat ce confirmă rolul etapei tardive a PLD în stabilizarea unei hărți a celulelor poziționale.

Apoi ne-am întrebat dacă un deficit selectiv, care afectează numai etapa tardivă a PLD, cauzează o anomalie selectivă a stabilității de lungă durată a celulelor poziționale. Cum numai etapa tardivă a PLD necesită PKA, Alex Rotenberg, Muller, Abel, Hawkins și cu mine am revenit la șoarecii transgenici *R(AB)* cu activitate diminuată a PKA și cu o formă diminuată a PLD tardive (Rotenberg *et al.*, 2000). Dacă activitatea redusă a PKA afecta stabilitatea celulelor poziționale, șoarecii *R(AB)* trebuiau să-și poată forma o hartă stabilă a spațiului într-un mediu nou în mod similar animalelor normale, adică stabilă timp de cel puțin o oră. Totuși, câmpul celei trebuia să fie instabil la înregistrările făcute după 24 de ore. Exact asta am constatat (Figura 7-7C). Faptul că instabilitatea de lungă durată a hărții spațiale și deficitul de memorie de lungă durată erau similare cu deficitul de fază tardivă a PLD a sugerat că activarea mediată de PKA a genelor și sinteza de noi proteine ar putea să fie esențiale pentru stabilizarea hărții spațiale. Naveen Agnihotri, Kentros, Hawkins și cu mine am testat această idee și am constatat că inhibarea sintezei proteice destabilizează într-adevăr câmpurile poziționale pe termen lung, așa cum face și inhibarea PKA (Kentros *et al.*, 2001).

În decursul acestui studiu, Kentros și Agnihotri au constatat, în mod remarcabil, că, așa cum se întâmplă și cu amintirile explicite la om, o trăsătură-cheie în stabilizarea PKA și a acelei faze a memoriei care e dependentă de sinteza

427 proteinelor este atenția. Când un șoarece nu este atent la spațiul pe care îl străbate, harta se formează, dar după 3–6 ore este instabilă. Când șoarecele este însă obligat să fie atent la spațiu, harta rămâne stabilă, în mod invariabil, zile întregi!

Limitări inhibitoare ale memoriei explicite

Recent, noi (Malleret *et al.*, 2001) și alții (Blitzer *et al.*, 1998) am constatat că pragul plasticității sinaptice a hipocampului și al stocării mnezice este determinat de echilibrul între fosforilarea proteică guvernată de PKA și defosforilare (Malleret *et al.*, 2001; Mansuy *et al.*, 1998). Pentru a stabili dacă fosfataza endogenă sensibilă la Ca^{2+} , calcineurina, acționează ca factor limitator asupra acestui echilibru, am inhibat calcineurina și am examinat efectele asupra plasticității sinaptice și asupra stocării mnezice. Isabelle Mansuy, Gael Malleret, Danny Winder, Tim Bliss și cu mine am constatat că o reducere tranzitorie a activității calcineurinei a dus la facilitarea PLD atât *in vitro*, cât și *in vivo* (Malleret *et al.*, 2001). Această facilitare a persistat timp de mai multe zile la animalul intact și a fost însoțită de îmbunătățirea învățării și de întărirea memoriei de scurtă și de lungă durată în mai multe sarcini spațiale și nespațiale ce necesitau implicarea hipocampului. Aceste rezultate, împreună cu constatările făcute anterior de Winder și Mansuy, care arătau că exprimarea excesivă a calcineurinei afectează componentele dependente de PKA ale PLD și memoriei (Mansuy *et al.*, 1998; Winder *et al.*, 1998), demonstrează rolul reglator negativ al calcineurinei endogene asupra plasticității sinaptice, învățării și memoriei (Figura 7-6C).

O privire de ansamblu

Studiile noastre asupra componentei de stocare a memoriei, asupra mecanismelor moleculare prin care sunt stocate informațiile, au dus la două concluzii generale.

În primul rând, cercetările noastre sugerează că strategiile celulare și moleculare folosite de *Aplysia* pentru stocarea mnezică de scurtă și de lungă durată se conservă la mamifere și că aceleași strategii moleculare sunt folosite deopotrivă în stocarea în memoria implicită și în memoria explicită. Atât în cazul memoriei implicite, cât și în cel al memoriei explicite există etape mnezice care sunt codificate sub formă de modificări ale tăriei sinaptice și care se

corelează cu etapele comportamentale ale memoriei de scurtă și de lungă durată. Modificările sinaptice de scurtă durată presupun modificarea covalentă a proteinelor preexistente, ducând la modificarea conexiunilor presinaptice preexistente, pe când modificările sinaptice de lungă durată presupun activarea exprimării genelor, sinteza de noi proteine și formarea de noi conexiuni. Dacă stocarea mnezică de scurtă durată în memoria implicită și explicită necesită semnalizare diferită, stocarea de lungă durată atât în memoria implicită, cât și în cea explicită folosește drept cale centrală de semnalizare PKA, MAPK și CREB-1. Cel puțin la șoarece este probabil să fie activate componente suplimentare. Și în cazul memoriei implicite, și în cel al memoriei explicite, trecerea de la memoria de scurtă durată la cea de lungă durată este reglată prin limitări inhibitoare.

În al doilea rând, studiarea învățării a revelat noi trăsături ale transmiterii sinaptice și noi funcții de biologie celulară ale semnalizării sinaptice. Spre exemplu, diferitele forme de învățare fac apel la diferiți transmitători modulatori, care acționează apoi într-unul din trei moduri: 1) activează kinaze cu rol de mesager secund care sunt transportate în nucleu, unde inițiază procesele necesare pentru creșterea neuronală și memoria de lungă durată; 2) marchează sinapsele specifice pentru captarea procesului de lungă durată și reglează sinteza proteică locală pentru stabilizare; și 3) mediază, în moduri pe care abia acum începem să le înțelegem, procesele de atenție necesare pentru formarea și reactualizarea amintirilor.

Cel mai important, studiarea memoriei de lungă durată ne-a făcut conștienți de dialogul bogat între sinapsă și nucleu și între nucleu și sinapsă (Figura 7-5). În procesul de lungă durată, reacția unei sinapse nu este determinată pur și simplu de istoricul activității acesteia (cum este cazul în plasticitatea de scurtă durată), ci și de istoricul activării transcrierii la nivelul nucleului.

Am început acest eseu arătând că acum 40 de ani, la începutul carierei mele, credeam că o abordare reduționistă bazată pe folosirea unui sistem experimental simplu, precum *Aplysia*, ne-ar putea permite să abordăm întrebări fundamentale de pe teritoriul învățării și memoriei. Am dat atunci dovadă de o mare încredere într-un lucru intangibil și am fost răsplătit pentru acea încredere mai mult decât aș fi putut spera. Totuși, complexitatea memoriei explicite este formidabilă și abia am început s-o explorăm. Încă știu prea puține despre mecanismele moleculare care inițiază sau stabilizează dezvoltarea sinaptică asociată cu memoria de lungă durată. Ce molecule semnalizatoare duc la rearanjările citoscheletice din timpul remodelării sinaptice? Cum se corelează ele cu moleculele ce controlează formarea sinapselor în timpul dezvoltării?

În plus, aici ne-am ocupat numai de mecanismele moleculare ale stocării mnezice. Partea mai dificilă a memoriei — mai ales a celei explicite — este o problemă sistemică. Mai avem de căutat răspunsuri la o familie de întrebări importante. Cum interacționează diferitele formațiuni ale hipocampului și lobului temporal medial — subiculum, cortexul entorhinal, cortexul parahipocampic și cortexul peririnal — în stocarea amintirilor explicite? Cum sunt transferate informațiile din oricare dintre aceste formațiuni, în vederea stocării definitive, la nivelul neocortexului? Nu înțelegem, de exemplu, de ce stocarea inițială în memoria de lungă durată necesită intervenția hipocampului, care însă nu mai este necesară după ce o amintire a fost stocată timp de săptămâni sau luni (Milner *et al.*, 1998; Squire și Zola-Morgan, 1991). Ce informații critice sunt transmise de la hipocamp la neocortex? Știm, de asemenea, foarte puține despre natura reactualizării amintirilor explicite (declarative), o reactualizare ce necesită efort conștient. Aceste probleme sistemice vor necesita mai mult decât abordarea „de jos în sus” a biologiei moleculare. Ele vor necesita și abordările „de sus în jos” ale psihologiei cognitive, neurologiei și psihiatriei. În ultimă instanță vom avea nevoie de sinteze care unesc cele două abordări.

În ciuda acestor complexități, aceste întrebări și altele de pe terenul biologiei învățării vor fi, fără îndoială, abordate cu vigoare în viitorul apropiat, căci biologia minții a captat deja imaginația comunității științifice a secolului al XXI-lea, așa cum biologia genelor i-a fascinat pe oamenii de știință ai secolului XX. Avem toate motivele de a ne aștepta ca, pe măsură ce studierea biologică a psihicului va ocupa poziția centrală în biologie și medicină, un șir întreg de specialiști în neuroștiințe să fie chemați la Stockholm și onorați pentru marea lor încredere în lucruri intangibile (Kentros *et al.*, 2001).

Mulțumiri

Am avut privilegiul de a lucra cu numeroși studenți, colegi și colaboratori talentați și de a învăța de la ei și am încercat pe tot parcursul acestei prelegeri să le recunosc contribuțiile. Știința mea a avut foarte mult de câștigat de pe urma mediului interactiv creat de Centrul pentru Neurobiologie și Comportament al Colegiului de Medicină și Chirurgie al Universității Columbia. Ar fi greu de găsit un mediu mai ideal în care să te maturizezi ca om de știință. În mod concret, am beneficiat foarte mult de pe urma prieteniei mele îndelungate cu R. Axel, C. Bailey, C. Dodd, R. Hawkins, J. Koester, T. Jessell, J.H. Schwartz, S. Siegelbaum și G. Fischbach, actualul decan al Colegiului de Medicină și

Chirurgie. Le sunt recunoscător, de asemenea, lui J. Koester pentru munca sa excelentă de conducere a Centrului pentru Neurobiologie și Comportament și lui D. Hirsh, S. Silverstein și J. Oldham, decanii celor trei departamente cărora le aparțin. În sfârșit, îi sunt îndatorat lui H. Pardes, care a fost până nu demult decanul Colegiului de Medicină și Chirurgie. Cercetările mele au fost sprijinite cu generozitate de Institutul de Medicină Howard Hughes, NIH, Fundația Mathers, FRAXA și Fundația Lieber. Sunt deosebit de îndatorat Institutului de Medicină Howard Hughes și conducerii acestuia, reprezentată de D. Fredrickson, G. Cahill, P. Chopin, M. Cowan, D. Harter și, mai recent, T. Cech și G. Rubin; viziunea lor generoasă a încurajat investigatorii de la Hughes să adopte o perspectivă pe termen lung, ca să poată aborda probleme dificile. Cercetările asupra învățării și memoriei întrunesc cu siguranță ambele criterii!

Bibliografie

- Abel, T., Nguyen, P.V., Barad, M., *et al.*: Genetic demonstration of a role for PKA in the late phase of LTP and in hippocampus-based long-term memory. *Cell* 88: 615–626, 1997
- Agnihotri, N., Hawkins, R.D., Kandel, E.R., *et al.*: Protein synthesis inhibition selectively abolishes long-term stability of hippocampal place cell maps. *Abstr Soc Neurosci* 27: 316.14, 2001
- Alberini, C., Ghirardi, M., Metz, R., *et al.*: C/EBP is an immediate-early gene required for the consolidation of long-term facilitation in *Aplysia*. *Cell* 76: 1099–1114, 1994
- Bacskai, B.J., Hochner, B., Mahaut-Smith, M., *et al.*: Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons. *Science* 260: 222–226, 1993
- Bailey, C.H., Chen, M.: Long-term memory in *Aplysia* modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 2373–2377, 1988
- Bailey, C.H., Chen, M.: Time course of structural changes at identified sensory neuron synapses during long-term sensitization in *Aplysia*. *J Neurosci* 9: 1774–1780, 1989
- Bailey, C.H., Kandel, E.R.: Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol* 55: 397–426, 1993
- Bailey, C.H., Montarolo, P., Chen, M., *et al.*: Inhibitors of protein and RNA synthesis block structural changes that accompany long-term heterosynaptic plasticity in *Aplysia*. *Neuron* 9: 749–758, 1992
- Bartsch, D., Ghirardi, M., Skehel, P.A., *et al.*: *Aplysia* CREB2 represses long-term facilitation: relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. *Cell* 83: 979–992, 1995

- Bartsch, D., Casadio, A., Karl, K.A., *et al.*: CREB1 encodes a nuclear activator, a repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation. *Cell* 95: 211–223, 1998
- Bartsch, D., Ghirardi, M., Casadio, A., *et al.*: Enhancement of memory-related long-term facilitation by ApAP, a novel transcription factor that acts downstream from both CREB1 and CREB2. *Cell* 103: 595–608, 2000
- Bliss, T.V., Lomo, T.: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the denate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232: 331–356, 1973
- Blitzer, R.D., Connor, J.H., Brown, G.P., *et al.*: Gating of CaMKII by cAMP-regulated protein phosphatase activity during LTP. *Science* 280: 1940–1942, 1998
- Bolshakov, V.Y., Golan, H., Kandel, E.R., *et al.*: Recruitment of new sites of synaptic transmission during the cAMP-dependent late phase of LTP at CA3-CA1 synapses in the hippocampus. *Neuron* 19: 635–651, 1997
- Bourtchouladze, R., Franguelli, B., Blendy, J., *et al.*: Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell* 79: 59–68, 1994
- Brunelli, M., Castellucci, V., Kandel, E.R.: Synaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: possible role of serotonin and cyclic AMP. *Science* 194: 1178–1181, 1976
- Byrne, J.H., Kandel, E.R.: Presynaptic facilitation revisited: state and time dependence. *J Neurosci* 16: 425–435, 1995
- Byrne, J., Castellucci, V., Kandel, E.R.: Receptive fields and response properties of mechanoreceptor neurons innervating skin and mantle shelf of *Aplysia*. *J Neurophysiol* 37: 1041–1064, 1974
- Byrne, J.H., Castellucci, V.F., Carew, T.J., *et al.*: Stimulus-response relations and stability of mechanoreceptor and motor neurons mediating defensive gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *J Neurophysiol* 41: 402–417, 1978a
- Byrne, J.H., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: Contribution of individual mechanoreceptor sensory neurons to defensive gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *J Neurophysiol* 41: 418–431, 1978b
- Carew, T.J., Pinsker, H.M., Kandel, E.R.: Long-term habituation of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 175: 451–454, 1972
- Casadio, A., Martin, K.C., Giustetto, M., *et al.*: A transient neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis. *Cell* 99: 221–237, 1999
- Castellucci, V.F., Pinsker, H., Kupfermann, I., *et al.*: Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 167: 1745–1748, 1970
- Castellucci, V.F., Carew, T.J., Kandel, E.R.: Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 202: 1306–1308, 1978

- 432 Castellucci, V.F., Kandel, E.R., Schwartz, J.H., *et al.*: Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase simulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 7492–7496, 1980
- Castellucci, V.F., Nairn, A., Greengard, P., *et al.*: Inhibitor of adenosine 3':5'-monophosphate-dependent protein kinase blocks presynaptic facilitation in *Aplysia*. *J Neurosci* 2: 1673–1681, 1982
- Castellucci, V.F., Blumenfeld, H., Goelet, P., *et al.*: Inhibitor of protein synthesis blocks long-term behavioral sensitization in the isolated gill-withdrawal reflex of *Aplysia*. *J Neurobiol* 20: 1–9, 1989
- Cedar, H., Schwartz, J.H.: Cyclic adenosine monophosphate in the nervous system of *Aplysia californica*, II: effect of serotonin and dopamine. *J Gen Physiol* 60: 570–587, 1972
- Cedar, H., Kandel, E.R., Schwartz, J.H.: Cyclic adenosine monophosphate in the nervous system of *Aplysia californica*, I: increased synthesis in response to synaptic stimulation. *J Gen Physiol* 60: 558–569, 1972
- Dash, P.K., Hochner, B., Kandel, E.R.: Injection of cAMP-responsive element into the nucleus of *Aplysia* sensory neurons blocks long-term facilitation. *Nature* 345: 718–721, 1990
- Ebbinghaus, H.: *Memory: A Contribution to Experimental Psychology* (1885). New York, Dover, 1963
- Engert, F., Bonhoeffer, T.: Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 399: 66–70, 1999
- Fatt, P., Katz, B.: An analysis of the end-plate potential recorded with an intracellular electrode. *J Physiol* 115: 320–370, 1951
- Flexner, L.B., Flexner, J.B.: Effect of acetoxycycloheximide and of an acetoxycycloheximide-puromycin mixture on cerebral protein synthesis and memory in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 55: 369–374, 1966
- Frazier, W.T., Kandel, E.R., Kupfermann, I., *et al.*: Morphological and functional properties of identified neurons in the abdominal ganglion of *Aplysia californica*. *J Neurophysiol* 30: 1288–1351, 1967
- Frey, U., Huang, Y.-Y., Kandel, E.R.: Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. *Science* 260: 1661–1664, 1993
- Frost, W.N., Castellucci, V.F., Hawkins, R.D., *et al.*: Monosynaptic connections made by the sensory neurons of the gill- and siphon-withdrawal reflex in *Aplysia* participate in the storage of long-term memory for sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 82: 8266–8269, 1985
- Glanzman, D.L., Mackey, S.L., Hawkins, R.D., *et al.*: Depletion of serotonin in the nervous system of *Aplysia* reduces the behavioral enhancement of gill withdrawal as well as the heterosynaptic facilitation produced by tail shock. *J Neurosci* 9: 4200–4213, 1989
- Glanzman, D.L., Kandel, E.R., Schacher, S.: Target-dependent structural changes accompanying long-term synaptic facilitation in *Aplysia* neurons. *Science* 249: 799–802, 1990
- Grant, S.G.N., O'Dell, T.J., Karl, K.A., *et al.*: Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in fyn mutant mice. *Science* 258: 1903–1910, 1992
- Greengard, P.: Possible role for cyclic nucleotides and phosphorylated membrane proteins in postsynaptic actions of neurotransmitters. *Nature* 260: 101–108, 1976
- Hawkins, R.D., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: Interneurons involved in mediation and modulation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*, I: identification and characterization. *J Neurophysiol* 45: 304–314, 1981a
- Hawkins, R.D., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: Interneurons involved in mediation and modulation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*, II: identified neurons produce hetero-synaptic facilitation contributing to behavioral sensitization. *J Neurophysiol* 45: 315–326, 1981b
- Impey, S., Obrietan, K., Wong, S.T., *et al.*: Cross talk between ERK and PKA is required for Ca²⁺ stimulation of CEB-dependent transcription and ERK nuclear translocation. *Neuron* 21: 869–883, 1998
- Kaang, B.-K., Kandel, E.R., Grant, S.G.N.: Activation of cAMP-responsive genes by stimuli that produce long-term facilitation in *Aplysia* sensory neurons. *Neuron* 10: 427–435, 1993
- Kandel, E.R.: *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Biology*. San Francisco, CA, Freeman, 1976
- Kandel, E.R.: *The Behavioral Biology of Aplysia: A Contribution to the Comparative Study of Opisthobranch Molluscs*. San Francisco, CA, Freeman, 1979
- Kandel, E.R., Spencer, W.A.: Electrophysiological properties of an archicortical neuron. *Ann NY Acad Sci* 94: 570–603, 1961
- Kandel, E.R., Spencer, W.A.: Cellular neurophysiological approaches in the study of learning. *Physiol Rev* 48: 65–134, 1968
- Kandel, E.R., Brunelli, M., Byrne, J., *et al.*: A common presynaptic locus for the synaptic changes underlying short-term habituation and sensitization of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 40: 465–482, 1976
- Kentros, C., Hargreaves, E., Hawkins, R.D., *et al.*: Abolition of long-term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockage. *Science* 280: 2121–2126, 1998
- Kentros, C., Agnihotri, N., Hawkins, R., *et al.*: Stabilization of the hippocampal representation of space in mice requires attention. *Abstr Soc Neurosci* 27: 316.15, 2001
- Klein, M., Kandel, E.R.: Mechanism of calcium current modulation underlying presynaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*. *Proc Natl Acad Sci Abstr* 77: 6912–6916, 1980
- 433

- 434 Kupfermann, I., Castellucci, V., Pinsker, H., *et al.*: Neuronal correlates of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 167: 1743–1745, 1970
- Ma, L., Zablow, L., Kandel, E.R., *et al.*: Cyclic AMP induces functional presynaptic boutons in hippocampal CA3-CA1 neuronal cultures. *Nat Neurosci* 2: 24–30, 1999
- Mackey, S.L., Kandel, E.R., Hawkins, R.D.: Identified serotonergic neurons LCB1 and RCB1 in the cerebral ganglia of *Aplysia* produce presynaptic facilitation of siphon sensory neurons. *J Neurosci* 9: 4227–4235, 1989
- Malleret, G., Haditsch, U., Genoux, D., *et al.*: Inducible and reversible enhancement of learning, memory, and long-term potentiation by genetic inhibition of calcineurin. *Cell* 104: 675–686, 2001
- Mansuy, I.M., Mayford, M., Jacob, B., *et al.*: Restricted and regulated overexpression reveals calcineurin as a key component in the transition from short-term to long-term memory. *Cell* 92: 39–49, 1998
- Martin, K.C., Michael, D., Rose, J.C., *et al.*: MAP kinase translocates into the nucleus of the presynaptic cell and is required for long-term facilitation in *Aplysia*. *Neuron* 18: 899–912, 1997
- Martin, K.C., Casadio, A., Zhu, H., *et al.*: Synapse-specific transcription-dependent long-term facilitation of the sensory to motor neuron connection in *Aplysia*: a function for local protein synthesis in memory storage. *Cell* 91: 927–938, 1998
- Milner, B., Squire, L.R., Kandel, E.R.: Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron* 20: 445–468, 1998
- Montarolo, P.G., Goelet, P., Castellucci, V.F., *et al.*: A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in *Aplysia*. *Science* 234: 1249–1254, 1986
- Morris, R.G.M., Anderson, E., Lynch, G.S., *et al.*: Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 319: 774–776, 1986
- Muller, D.: Ultrastructural plasticity of excitatory synapses. *Rev Neurosci* 8: 77–93, 1997
- Nguyen, P.V., Abel, T., Kandel, E.R.: Requirement of a critical period of transcription for induction of a late phase of LTP. *Science* 265: 1104–1107, 1994
- Nicoll, R.A., Malenka, R.C.: Expression mechanisms underlying NMDA receptor-dependent long-term potentiation. *Ann NY Acad Sci* 868: 515–525, 1999
- O'Keefe, J., Nadel, L.: *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford, Clarendon, 1978
- Pinsker, H.M., Kupfermann, I., Castellucci, V., *et al.*: Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 167: 1740–1742, 1970
- Pinsker, H.M., Hening, W.A., Carew, T.J., *et al.*: Long-term sensitization of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia*. *Science* 182: 1039–1042, 1973
- Ramón y Cajal, S.: The Croonian Lecture: la fine structure des centres nerveux. *Proc R Soc London B Bio Sci* 55: 444–468, 1894
- Rotenberg, A., Abel, T., Hawkins, R.D., *et al.*: Parallel instabilities of long-term potentiation, place cells, and learning caused by decreased protein kinase A activity. *J Neurosci* 20: 8096–8102, 2000
- Schacher, S., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: cAMP evokes long-term facilitation in *Aplysia* sensory neurons that requires new protein synthesis. *Science* 240: 1667–1669, 1988
- Schwartz, J.H., Castellucci, V.F., Kandel, E.R.: Functioning of identified neurons and synapses in abdominal ganglion of *Aplysia* in absence of protein synthesis. *J Neurophysiol* 34: 939–953, 1971
- Shuster, M.J., Camardo, J.S., Siegelbaum, S.A., *et al.*: Cyclic AMP-dependent protein kinase closes the serotonin-sensitive K⁺ channels of *Aplysia* sensory neurones in cell-free membrane patches. *Nature* 313: 392–395, 1985
- Siegelbaum, S., Camardo, J.S., Kandel, E.R.: Serotonin and cAMP close single K⁺ channels in *Aplysia* sensory neurones. *Nature* 299: 413–417, 1982
- Squire, L.R., Zola-Morgan, S.: The medial temporal lobe memory system. *Science* 253: 1380–1386, 1991
- Steward, O.: mRNA localization in neurons: a multipurpose mechanism? *Neuron* 18: 9–12, 1997
- Winder, D.G., Mansuy, I.M., Osman, M., *et al.*: Genetic and pharmacological evidence for a novel, intermediate phase of long-term potentiation (I-LTP) suppressed by calcineurin. *Cell* 92: 25–37, 1998
- Yin, J., Tully, T.: CREB and the formation of long-term memory. *Curr Opin Neurobiol* 6: 264–268, 1996

„Genele, creierul și înțelegerea de sine”

John M. Oldham, M.D.

Eseul lui Kandel „Genele, creierul și înțelegerea de sine. Aspirația biologiei către un nou umanism” este elocvent, integrator și vizionar. Cu spiritul clar-văzător caracteristic, Kandel schițează chipul în schimbare rapidă și potențialul amețitor al științei și practicii medicinei. Într-adevăr, e nevoie numai de un moment de reflecție pentru a-i învidia pe absolvenții Colegiului de Medicină și Chirurgie al Universității Columbia care își demarează acum cariera, propulsați de aceste profeții științifice dătătoare de inspirație.

Potențialul pe care îl au noile cunoștințe despre genomul uman de a ne face să trecem de la concentrarea asupra populațiilor cu grad ridicat de risc la vulnerabilitățile genetice concrete ale unei persoane este incitant și tot mai real, pregătind terenul pentru un accent reînnoit și individualizat asupra mecanismelor de protecție și asupra prevenirii. Totuși, cât de eficiente vor fi aceste noi informații individualizate rămâne neclar și în asta rezidă o provocare fundamentală pe care, cu toate noile noastre cunoștințe, nu trebuie s-o trecem cu vederea. Știm deja din studiile pe populații clinice, de exemplu, că o alimentație sănătoasă și exercițiul fizic regulat sunt factori protectori în cazul persoanelor cu risc de boală coronariană, că respectarea atentă a medicației hipertensive și reducerea la minimum a stresului protejează de episoade hipertensive periculoase sau că tulburarea depresivă majoră este o afecțiune medicală gravă, care trebuie tratată rapid (lucru care de obicei chiar ajută) atunci când apare. Și știm că nenumărați oameni care primesc în mod repetat sfaturi de acest tip nu le urmează. Comportamentul uman este — ca să folosesc un eufemism — complicat.

Kandel plasează chiar în capul „familiei de probleme profunde cu care se confruntă studiul psihicului” nevoia de a înțelege „biologia conștiinței”, afirmație atât de limpede și de imperativă, încât, de bună seamă, nu lasă loc

438 controversei. Aș extinde însă această provocare, subliniind nevoia de a înțelege biologia inconștientului — de a ne continua eforturile de a înțelege ce motivează comportamentul uman la toate nivelurile. Știm deja foarte multe despre anumite comportamente autovătămătoare, de exemplu despre biologia moleculară a adicției, dar chiar și așa, adicția este o combinație complexă de biologie și comportament. Avem toate motivele de a ne aștepta ca progresele în privința cunoștințelor noastre de genetică să ne ajute să-i diferențiem pe acei indivizi cu cel mai mare risc genetic pentru un anumit tip de comportament adictiv — care ar putea să aibă nevoie de toată atenția noastră — de cei care, cu ajutor, ar putea avea șanse mai mari de a depăși adicția. Cum rămâne însă cu tiparele de comportament autovătămător care ar putea trece nerecunoscute de individul în cauză? De exemplu, practicarea jocurilor de noroc până pe pragul falimentului, în condițiile în care individul este singurul întreținător al unei familii iubitoare; ambiția personală extremă, narcisică, ce îl mână pe individ înainte, făcându-l să lase în urmă un șir de colegi de muncă folosiți și dați la o parte; alegerile proaste făcute în mod repetat în relații, fără a ști de ce, ducând la frustrare și nedumerire tot mai mare sau chiar, în cazul celor cu grad ridicat de risc, la apariția depresiei severe.

Cele trei legi ale lui Kandel subliniază plăcerile și obligațiile minunat de relevante pentru publicul lui alcătuit din absolvenți. Există, însă, numeroși viitori vizitatori ai cabinetului de consultații care au obligații și poveri, însă acces prea puțin — sau deloc — la plăcere sau destindere: cei exemplificați mai sus, care își creează și-și perpetuează propria nefericire, plus mulți alții din regiuni dificile ale lumii, care ar putea să trăiască la nivelul sărăciei sau aproape de el, fără educație sau prost înzestrați pentru a-și păstra echilibrul. Se poate foarte bine ca, tocmai aici, pe teritoriul resurselor neglijabile, plăcerile unei mese bogate în grăsimi să învingă autodisciplina unei alimentații sănătoase, mai ales dacă o viață mai lungă pare o nefericire prelungită.

Așadar, în timp ce știința înaintează cu viteză amețitoare și duce medicina la un nou umanism, unul individualizat, nu trebuie să uităm să căutăm modurile prin care putem contribui la transformarea lumii fiecărei persoane într-o lume mai bună. Altfel, acel mediu plin de stres reîncepe imediat să atace sănătatea individului — tocmai sănătatea pentru întreținerea și ameliorarea căreia facem mari eforturi.

CAPITOLUL 8

Genele, creierul și înțelegerea de sine

Aspirația biologiei către un nou umanism¹

Eric R. Kandel, M.D.

Revoluția din genomică

Absolvenți ai promoției 2001, rude și prieteni ai absolvenților, domnule decan Gerald Fischbach, colegi, doamnelor și domnilor: îmi face mare plăcere că am fost invitat să particip la ceremonia de astăzi a acordării diplomelor, deoarece am prilejul de a celebra realizările academice ale acestui colegiu și ale acestei promoții. Sunt profund îndatorat acestui colegiu, atât la nivel personal, cât și la nivel științific. Această facultate de medicină a fost pentru mine cel mai prielnic loc din lume pentru desfășurarea cercetărilor științifice și am beneficiat mult de pe urma mediului interactiv și suportiv creat de corpul didactic și studenții ei. În plus, de-a lungul celor 27 de ani pe care i-am petrecut la această facultate, mi-a făcut întotdeauna plăcere să le predau studenților la medicină, inclusiv distinsei promoții pe care o celebrăm astăzi și căreia am avut privilegiul de a-i fi profesor. De fapt, *Principles of Neuroscience*, tratatul pe care generația dumneavoastră a ajuns să-l cunoască și să-l iubească — și care este universal recunoscut în prezent drept cea mai grea și mai costisitoare carte de felul ei — are la bază cursul de neuroștiințe predat aici, la acest colegiu și al cărui prim coordonator am avut privilegiul de a fi.

Așadar, când sunt întrebat la ce aspir după ce mi s-a decernat Premiul Nobel în anul 2000, răspunsul meu este limpede: să fiu ales de promoția de absolvenți a anului 2001 să susțin discursul la decernarea diplomelor, la Colegiul de

¹ Această lucrare este o versiune ușor modificată a discursului de absolvire susținut la 16 mai 2001 în fața Colegiului de Medicină și Chirurgie al Universității Columbia.

440 Medicină și Chirurgie al Universității Columbia! Ce recunoaștere mai însemnată și mai satisfăcătoare și-ar putea imagina cineva?

Căci nicio celebrare nu este mai satisfăcătoare pentru acest colegiu sau mai dătătoare de inspirație pentru comunitatea intelectuală a întregii lumi decât o decernare a diplomelor academice. Fiecare decernare a diplomelor sărbătorește intrarea unei noi promoții de oameni de știință în lumea academică. Cum sarcina unei mari universități nu este de a-și duplica pur și simplu propria imagine erudită, ci de a genera noi cunoștințe, membrii corpului didactic au sarcina implicită de a forma oameni de știință mai buni decât suntem noi, cu cunoștințe mai bogate, mai grijulii, ființe umane mai bune.

Întrucât credem că dumneavoastră aveți toate aceste însușiri, ce mai rămâne să vă spun acum, când vă transformați din studenții noștri în egalii noștri? Cu ce e probabil să vă confrunțați la intrarea în următoarea etapă a vieții dumneavoastră? Și ce putem cere de la dumneavoastră în acea confruntare? Dați-mi voie să pun aceste întrebări și ultimii patru ani petrecuți de dumneavoastră în facultatea de medicină într-o perspectivă istorică.

Anii pe care i-ați petrecut în facultatea de medicină — cei patru ani remarcabili care au cuprins trecerea din secolul XX în secolul al XXI-lea — au adus atât elucidarea genomului uman, cât și o înțelegere tot mai bună a biologiei creierului uman. Avem toate motivele de a ne aștepta ca revoluția din genomică și din știința creierului să schimbe radical modul în care practicăm medicina. Această schimbare se va face pe două căi. În primul rând, medicina se va transforma dintr-o știință preocupată de populații într-o știință preocupată de individ; se va concentra mai mult asupra individului și a predispoziției sale spre sănătate și boală. În al doilea rând, *noi* vom dispune, în premieră, de o biologie semnificativă și nuanțată a proceselor psihice umane și a tulburărilor psihice umane. Dacă avem noroc, generația dumneavoastră va contribui la unirea acestor două curente teoretice — cel al științei genomului uman și cel al neuroștiințelor —, pentru a împlini aspirația biologiei către un nou umanism, un umanism întemeiat în parte pe descoperirile cu privire la biologia noastră. Dacă reușim să atingem acest nou țel umanist, revoluția din genomică și descoperirile privitoare la natura biologică a psihicului nu numai că vor îmbunătăți îngrijirile medicale, ci vor și schimba, totodată, în mod fundamental, felul cum ne vedem pe noi înșine și unii pe alții.

Desigur, influența biologiei asupra modului în care oamenii informați se concep pe ei înșiși și lumea în care trăiesc nu este o noutate. În epoca modernă, această influență a devenit vizibilă pentru prima oară în anul 1859, odată cu revelația lui Darwin asupra evoluției speciilor. Darwin a argumentat pentru

prima oară că ființele umane și alte animale au evoluat treptat din strămoși animalii foarte diferiți de *ele însele*. A subliniat totodată ideea și mai îndrăzneată că forța motrice a schimbării evolutive vine nu din ceruri, nu dintr-un țel conștient, ci din selecția naturală, un proces de triere întru totul mecanicist, bazat pe variațiile eredității.

Această idee radicală a rupt legătura între religie și biologie, o legătură bazată pe ideea că un rol important al biologiei este cel de a explica țelul divin — de a explica alcătuirea generală a naturii. Mai mult chiar, selecția naturală le-a creat dificultăți chiar și necredincioșilor, căci, ca idee științifică, era vagă.

Pentru a înțelege variațiile eredității, oamenii de știință au trebuit să afle *mai întâi* cum se transmit de la o generație la următoarea informațiile despre structura biologică. La această întrebare s-a răspuns abia în primele decenii ale secolului XX. Le datorăm mai întâi lui Gregor Mendel și apoi lui Thomas Hunt Morgan (de la universitatea *noastră*, Columbia) descoperirea remarcabilă că informațiile ereditare necesare pentru definirea parametrilor alcătuirii organismului se transmit de la o generație la următoarea prin intermediul structurilor biologice discrete pe care le numim în prezent gene. Patru ani mai târziu, Avery, McCarthy și McCloud și apoi Watson și Crick ne-au oferit descoperirea extraordinară că genele tuturor organismelor vii sunt cuprinse în structura fizică și chimică a unei singure molecule mari de ADN. Natura, cu toată frumusețea și diversitatea ei, rezultă din variațiile *succesiunii de baze azotate ale ADN-ului*.

În anii 1960 și 1970 am ajuns să înțelegem și mai bine genele, prin descifrarea codului genetic, alfabetul din trei litere prin care *succesiunea bazelor azotate ale ADN-ului* este tradusă în aminoacizii unei proteine. Acest mare progres a fost urmat de secvenționarea ADN-ului, care ne-a permis să citim direct succesiunea de nucleotide ce alcătuiește instrucțiunile fiecărei gene. Aplicarea creativă a acestei descoperiri de factură moleculară și a altora a făcut posibilă ingineria genetică și, mai recent, elucidarea secvenței genomului uman.

Actuala generație de medici va fi prima care va culege roadele genomului uman și va folosi revelațiile privitoare la acesta nu doar ca să le ofere pacienților îngrijire mai bună — diagnosticare mai bună, tratament mai bun — ci și, nădăduiesc eu, *îngrijire mai individualizată*, diagnostice mai ajustate individual și tratament mai individualizat. Mai mult chiar, am putea spera că această generație ne va îndepărta de sistemul impersonal al îngrijirii medicale dirijate și ne va duce la o medicină nouă, personalizată, de inspirație biologică.

Ce motive avem de a crede că se va întâmpla astfel? Ce informații vom dobândi de la genom care să ne *stimuleze în mai mare măsură* să-l vedem pe pacient

442 ca persoană, nu ca pe o stare de boală? Genomul ne furnizează, desigur, un tabel periodic al vieții. El conține lista completă și structura tuturor genelor. Însă nu ne furnizează pur și simplu genomul obișnuit la care ne putem aștepta, ci îi oferă fiecăruia dintre noi *propriul genom unic*. Cu timpul, genomul va face parte din dosarul nostru medical confidențial. Ca urmare, noi, cei din domeniul medicinei academice, vom dispune, colectiv, de un catalog al *tuturor* variațiilor genetice umane care *explică toate diferențele ereditare dintre indivizi*.

Acum știm că oricare doi indivizi au în comun uimitorul indice de 99,9% din secvența ADN-ului. Aceasta înseamnă că toate diferențele ereditare dintre indivizii unei specii pot fi atribuite unei proporții de numai 0,1% din ADN. Majoritatea diferențelor dintre genomurile oricăror doi indivizi îmbracă forma unor schimbări foarte mici, o singură bază azotată fiind înlocuită de o alta în secvența de nucleotide care formează o genă. Aceste modificări se numesc *modificări de o singură bază sau polimorfisme de o singură nucleotidă*.

Cunoaștem deja circa trei milioane de polimorfisme de acest fel și cu timpul vor fi identificate mai multe. Ele sunt răspândite în întregul genom și cel puțin 93% din toate genele conțin cel puțin un astfel de polimorfism. Așadar, vom cunoaște, în premieră, pentru fiecare genă, toate variațiile de secvență polimorfice care există. Multe dintre ele se vor dovedi lipsite de însemnătate, dar unele vor fi fundamentale pentru înțelegerea bolilor.

Aceste variații polimorfice răspândite se deosebesc în mod fundamental de mutațiile rare care duc în mod invariabil la boli ereditare și asupra cărora s-a concentrat până acum genetica medicală. Polimorfismele răspândite la care vom avea acum acces deplin pentru prima oară nu cauzează propriu-zis boli, ci *influențează exprimarea bolilor; prezic predispoziția noastră și protecția de care dispunem față de boală în toate manifestările ei*.

Ca să dau un singur exemplu, există mutații genetice rare pe cromozomul 21 care provoacă invariabil o formă cu debut timpuriu a bolii Alzheimer la persoanele, rare, care poartă acea mutație. Prin contrast, există un polimorfism răspândit care *nu* determină în mod direct boala Alzheimer, dar 17% din populație care poartă acest polimorfism cu modificarea unei singure baze azotate are un risc de zece ori mai mare de a face o formă cu debut tardiv a bolii Alzheimer decât indivizii care nu poartă acest polimorfism. Alte polimorfisme genetice îi predispun în mod similar pe oameni la diferite forme de diabet, hipertensiune, cancer și tulburări psihice. Mai mult chiar, se va dovedi că fiecare boală la care suntem predispuși — inclusiv reacția noastră la infecții, la consecințele îmbătrânirii și chiar longevitatea noastră — este influențată de polimorfisme ale genelor. Ca un corolar, polimorfismele ne vor ajuta să înțelegem

443 că, foarte probabil, bolile complexe cum ar fi hipertensiunea, depresia și boala Alzheimer nu sunt unitare, ci alcătuite din mai multe subtipuri diferite și cu corelații complexe între ele, fiecare necesitând propria gestionare medicală.

Ce va însemna cunoașterea acestor predispoziții și subtipuri pentru practica medicinei clinice? Aceste cunoștințe vor servi la reducerea incertitudinii în gestionarea bolii. Foarte probabil, analiza clinică a ADN-ului — căutarea polimorfismelor genetice la noi înșine și la pacienții noștri — va dezvălui riscul individual al fiecăruia pentru toate bolile majore și, prin urmare, ne va permite să intervenim profilactic asupra acestor boli prin alimentație, proceduri chirurgicale, exercițiu fizic sau medicamente cu ani înainte ca ele să devină manifeste. Mai mult chiar, se va constata că polimorfismele genetice se află la baza modului în care reacționează pacienții noștri la aceste intervenții, astfel că analiza ADN-ului ne va permite totodată să anticipăm reacțiile individuale la medicamente și să aflăm măsura în care indivizii sunt susceptibili la anumite efecte secundare. Aceasta va permite industriei farmaceutice să elaboreze *noi* ținte și *noi* instrumente, pentru a spori specificitatea medicamentelor puse la dispoziție, astfel încât să răspundă la nevoile pacientului *individual*.

Aceste cunoștințe despre *unicitatea biologică a pacienților noștri vor preschimba toate aspectele medicinei*. În prezent, nou-născuților li se aplică teste de screening numai pentru bolile genetice tratabile, cum ar fi fenilcetonuria. Poate că în viitorul nu prea îndepărtat, copiii cu risc ridicat de boală coronariană, Alzheimer sau scleroză multiplă vor fi identificați și tratați, spre a se preîntâmpina apariția schimbărilor ulterioare, pe parcursul vieții. Pentru persoanele de vârstă mijlocie și vârstnice, veți putea stabili profilul de risc pentru numeroase boli cu debut tardiv; în mod ideal, oamenii cu grad mare de risc își vor cunoaște riscul, astfel încât boala lor să poată fi preîntâmpinată cel puțin parțial prin intervenție medicală.

Baza biologică a unicității

Acest accent nou pe baza biologică a unicității, încurajat de genomul uman, mă aduce la a doua idee principală. Unicitatea noastră se reflectă, în forma ei cea mai înaltă, în unicitatea psihicului nostru, o unicitate ce decurge din cea a creierului. Acum, că înțelegem selecția naturală și bazele moleculare ale eredității, a devenit vădit că *ultimul mare mister* cu care se confruntă biologia este natura psihicului uman. Aceasta este provocarea supremă nu doar pentru biologie, ci pentru toate științele. Din acest motiv, mulți dintre noi credem că

444 biologia minții va însemna pentru secolul al XXI-lea ce a însemnat biologia genei pentru secolul XX.

Biologia minții reprezintă ultimul pas al progresiei filosofice care a debutat în anul 1859 cu descoperirile lui Darwin asupra evoluției formelor de organisme. În cazul biologiei minții, ne confruntăm cu descoperirea și mai radicală, și mai profundă, că procesele psihice ale oamenilor au evoluat și ele din cele ale strămoșilor animali și că psihicul nu este eteric, ci poate fi explicat prin prisma celulelor nervoase și a conexiunilor dintre ele.

Un motiv care face ca oamenii să aibă dificultăți cu modificarea concepției lor despre psihic este acela că știința creierului, asemeni tuturor științelor experimentale, este mecanicistă ca raționament și reduționistă ca metodă. Am ajuns să acceptăm fără probleme ideea că inima nu este sediul sentimentelor, ci un organ muscular care pompează sângele prin intermediul circulației. Și totuși, unora dintre noi ne este greu și acum să acceptăm că ceea ce numim psihic este un set de funcții îndeplinite de creier, un organ de calcul care este uimitor de puternic, nu în virtutea caracterului său misterios, ci în virtutea complexității sale, a imensului număr de componente de bază, celulele nervoase, în virtutea imensei lor diversități și a interacțiunilor extrem de complexe dintre ele. Ne este greu să acceptăm că fiecare proces psihic, de la cel mai public demers și până la cel mai intim gând, este o reflexie a proceselor biologice din creier.

Datorită studiilor moderne de imagistică și de biologie celulară asupra creierului, acum începem să înțelegem unele aspecte ale demersurilor noastre publice și ale gândurilor noastre intime deopotrivă: începem să înțelegem cum percepem, acționăm, simțim, învățăm și ne amintim. Iar descoperirile la care am ajuns până acum sunt cu adevărat remarcabile. Spre exemplu, aceste studii arată că creierul nu percepe pur și simplu lumea externă duplicând-o, ca pe o fotografie tridimensională, ci reconstruiește realitatea numai după ce o analizează mai întâi pe părți componente. În cercetarea unei scene vizuale, de exemplu, creierul analizează forma obiectelor separat de mișcarea lor și pe ambele, separat de culoarea obiectelor, înainte de a reconstitui imaginea completă, după regulile proprii ale creierului. Așadar, credința că percepțiile noastre sunt precise și directe este o iluzie. Recreăm la nivelul creierului lumea externă în care trăim.

Acum înțelegem că simplul fapt de a vedea — simpla privire spre lume pentru a recunoaște un chip sau a contempla un peisaj — presupune o realizare computațională uluitoare din partea creierului, pe care niciun computer actual nu poate nici măcar s-o aproximeze de departe. Toate percepțiile și

acțiunile noastre — văzul, auzul, mirosul, pipăitul sau întinderea mâinii după un pahar cu apă — sunt triumfuri ale analizatorilor noștri. 445

Pe lângă crearea percepțiilor și a acțiunilor noastre, creierul ne oferă posibilitatea conștientizării, creează pentru noi o arhivă istorică, o conștiință nu doar a propriei ființe, ci și a lumii din jurul nostru. În cadrul familiei de probleme profunde cu care se confruntă studierea minții, biologia conștiinței trebuie negreșit să se afle chiar în vârf.

Creierul este capabil să ajungă la conștiința de sine și să execute sarcini computaționale remarcabile, deoarece numeroasele sale componente, celulele nervoase, sunt legate între ele în moduri foarte exacte. La fel de remarcabil, acum știm că legăturile dintre celule nu sunt imuabile, ci pot fi modificate prin experiență, prin învățare. Capacitatea experienței de a determina modificări la nivelul conexiunilor nervoase înseamnă că creierul fiecărei persoane din acest amfiteatru este într-o câțiva diferit de creierul tuturor celorlalte persoane din amfiteatru, datorită diferențelor distinctive la nivelul istoriei de viață. Chiar și gemenii identici, cu genomuri identice vor avea creiere într-o câțiva diferite, fiindcă, în mod invariabil, vor fi avut istorii de viață într-o câțiva diferite.

Individualitatea vieții psihice

Foarte probabil, pe parcursul carierelor dumneavoastră, tehnicile de imagistică cerebrală vor reuși să clarifice aceste diferențe specifice dintre creierele noastre. Atunci vom dispune în premieră de o bază biologică a individualității vieții psihice. Dacă așa vor sta lucrurile, vom dispune de o cale nouă și eficientă de a diagnostica tulburările comportamentale și de a evalua rezultatul tratamentului, inclusiv rezultatul psihoterapiei.

Văzută în această lumină, biologia minții reprezintă nu doar un obiectiv științific și clinic extrem de promițător, ci și una dintre aspirațiile supreme ale erudiților umaniști. Ea face parte din încercarea continuă a fiecărei generații de savanți de a înțelege gândirea umană și acțiunea umană în termeni noi.

Medicina personalizată

Generația dumneavoastră — prima generație postgenomică — va dispune de informații adecvate, oferite atât de genomul uman, cât și de neuroștiințe, pentru a explora, în mod mai semnificativ ca oricând, contribuția geneticii la procesele psihice. Într-adevăr, știm deja că nu doar tulburările psihiatrice, ci

446 și aproape toate tiparele de comportament durabile — de la purtarea papionului la firea sociabilă — sunt transmise ereditar într-o măsură moderată până la mare. Așadar, genomul uman nu va ajuta doar la revoluționarea psihiatriei și a neurologiei, ci ne va permite totodată să înțelegem mai bine comportamentul uman — felul în care funcționăm, dumneavoastră și cu mine.

Spre exemplu, analiza polimorfismelor genetice ar putea să dezvăluie în sfârșit cum interacționează factorii genetici cu mediul pentru a încuraja diferitele noastre capacități intelectuale, talentul la matematică și muzică și poate chiar capacitățile noastre creative, empatică și de înțelegere de sine diferite. Oricare ar fi detaliile, ne putem aștepta ca genomul uman să dezvăluie noi legături între genetică și mediu, cu care societatea noastră va trebui să se confrunte în cele din urmă.

Odată cu abordarea acestor chestiuni și a altora, biologia și medicina vor contribui la transformarea societății noastre, transformând felul în care înțelegem indivizii din societate. Așadar, veți crea o lume în care va fi imperativ ca fiecare persoană să înțeleagă în măsură suficientă aceste cunoștințe noi, pentru ca societatea să le poată aplica în mod înțelept.

La fel ca întreaga cunoaștere însă, cunoașterea biologică este o sabie cu două tăișuri. Poate fi folosită în slujba răului și în slujba binelui, pentru profitul personal și pentru beneficiul public. În mâinile celor dezinformați sau răuvoitori, selecția naturală a fost deformată în darwinismul social, genetica a fost coruptă în eugenie. Neuroștiințele au fost și ele și ar putea fi din nou întrebuințate abuziv în scopul controlului social și al manipulării.

Aceasta mă aduce la o ultimă idee. Pătrundem într-o lume care se schimbă datorită progreselor în domeniul științei și tehnologiei și datorită ramificațiilor sociale ale acestor progrese. Va fi obligația noastră să facem eforturi de a înțelege aceste progrese, de a le evalua, de a le încuraja pe unele și de a le limita pe altele. Prin extensie, dincolo de propria noastră educație, va trebui să ne asumăm rolurile de lideri pentru care dumneavoastră ați fost formați, spre a ne asigura de instruirea științifică a publicului general și mai ales a pacienților pe care îi veți trata.

Legile lui Kandel

Să-mi închei așadar comentariile despre aspirațiile medicinei către un nou umanism enunțând trei principii pe care acum, la vârsta părului alb, le invoc cu o oarecare frecvență. Aceste principii care îmi reflectă, cred, unele dintre cele mai bune reflecții au o importanță atât de mare, încât am ajuns să le

numesc, în spațiul modest și confidențial al camerei mele de lucru, „cele trei legi ale lui Kandel”. 447

Prima lege a lui Kandel afirmă că apartenența la o comunitate universitară este una dintre cele mai profunde plăceri intelectuale din viață. Universitățile sunt instituțiile care dau măreție societății. Oamenii din întreaga lume vin în Statele Unite ca să studieze la universitățile noastre fiindcă restul lumii vede în universitatea americană cel mai ieșit din comun produs național al nostru. Voi merge mai departe și voi spune că cred cu toată convingerea că nu există nimic mai important pentru societatea noastră și, mai mult, pentru lume în general decât cele două mari misiuni ale universității: de a da naștere la noi idei și de a-i instrui pe tineri ca să-și asume roluri responsabile în societate.

Apartenența la o universitate te asigură că vei fi un cărturar perpetuu — una dintre marile plăceri ale vieții. Vă dați seama probabil că prima lege a lui Kandel nu este originală. Vreau să vă amintesc că prima întrunire a facultăților de medicină din coloniile americane a avut loc la Colegiul de Medicină și Chirurgie, când acest colegiu a acordat primul titlu de doctor în medicină de pe continentul american, un titlu onorific pentru serviciile aduse acestui colegiu, lui Samuel Bard, primul nostru profesor de medicină. În discursul susținut la acordarea diplomelor în ziua de 16 mai 1769 — acum exact 232 de ani —, Samuel Bard a spus:

Să nu vă imaginați, așadar, că începând din acest moment, studiile dumneavoastră vor înceta; *nici pe departe*; trebuie să considerați că abia le începeți; iar dacă întreaga voastră viață nu va fi un șir neîntrerupt de aplicații și îmbunătățiri, nu vă veți îndeplini datoria [...]. Așadar, într-o profesie cum este cea îmbrățișată de dumneavoastră, al cărei obiect, viața unui om, are importanță atât de mare, sunteți răspunzători chiar și de erorile din ignoranță, dacă nu ați îmbrățișat fiecare prilej de a vă îmbunătăți cunoașterea.

A doua lege a lui Kandel spune că, în cadrul unei universități, activitatea profesorală este deosebit de recompensatoare. Nu există cale mai bună de a te asigura că înțelegi o chestiune decât să încerci să o explici altora. Predarea îți va garanta că înțelegi problematica științifică majoră a vremurilor tale. Totodată, îți va oferi o perspectivă a locului gândirii și activității sale în contextul restului medicinei.

A treia lege a lui Kandel spune că îngrijirea pacientului este, fără doar și poate, cea mai importantă responsabilitate a noastră. De aceea ne aflăm aici. Nu lăsați niciodată ca îngrijirea pacientului să ocupe un loc secundar față de vreo altă activitate din viața dumneavoastră profesională. Binele pacientului este obiectivul suprem al științei biologice și este forța motrice a întregului

448 demers științific. În acest punct vreau să evoc iarăși comentariile lui Samuel Bard din 1769:

În purtările dumneavoastră față de cei bolnavi, țineți minte mereu că pacientul vostru este obiectul celei mai duioase afecțiuni a cuiva sau poate a multora din jurul lui; așadar, este de datoria dumneavoastră nu numai să faceți eforturi de a-i ocroti viața, ci și să evitați să răniți sensibilitatea unui pacient delicat, a unei soții îndurerate sau a unui copil afectuos. Lăsați-vă purtarea să fie omenoasă și atentă, să arate interes față de binele lui și arătați-vă neliniștea față de pericolul în care se află.

După cum sper că arată limpede aceste trei legi, ar trebui să părăsiți această sală nutrind convingerea că zilele cele mai bune ale îngrijirilor medicale și zilele cele mai bune ale vieții dumneavoastră se află *în fața* dumneavoastră. Ca urmare a instruirii pe care ați primit-o la Colegiul de Medicină și Chirurgie de la Universitatea Columbia, avem toată încrederea că veți fi capabili să influențați, prin cunoștințele și faptele dumneavoastră, apariția unui nou umanism, un umanism devenit mai rațional printr-un respect mai adânc față de genom și o înțelegere mai bună a psihicului uman. Pătrundeți într-o perioadă palpitantă a vieții dumneavoastră și a istoriei medicinei, o perioadă care vă va oferi prilejul de a aduce beneficii pacienților dumneavoastră, universității dumneavoastră și societății dumneavoastră în moduri noi, importante și umanizatoare. Așadar, bucurați-vă de viitor și fructificați-l din plin!

Postfață

Revenire la psihoterapie și la sinapsa singulară

Încotro se îndreaptă psihiatria? Ce sectoare ale psihiatriei vor beneficia cel mai mult de pe urma biologiei în anii ce urmează?

Poate cele mai importante și mai așteptate progrese vor veni din delimitarea genelor care îi fac pe oameni vulnerabili la diferite boli psihice și din caracterizarea acelor gene la animale experimentale — viermi, muște și șoareci. A doua prioritate constă în elaborarea unei noi neuropatologii a bolilor psihice, întemeiată pe cunoștințe despre modul în care anumite molecule din anumite regiuni ale creierului determină vulnerabilitatea oamenilor la anumite tipuri de boli psihice. A treia prioritate constă în a crea tehnologii de imagistică cerebrală cu rezoluție mai mare, care ne vor permite să vedem modificările anatomice de la nivelul creierului pacienților cu tulburări psihice, înainte de tratament și după.

Progresele în aceste direcții ne vor face în măsură să indicăm experiențele care acționează asupra predispozițiilor genetice și anatomice la boală. Foarte probabil, înțelegerea bolii psihice în termeni genetici, anatomici și experiențiali va da naștere la noi abordări terapeutice. Pe lângă medicamente mai bune, ne putem aștepta la psihoterapii mai bune și la modalități mai bune de a alege terapiile eficiente pentru tipurile specifice de pacienți. Această ultimă idee mă preocupă de o vreme. De fapt, primul eseu din volumul de față, „Psihoterapia și sinapsa singulară”, conține ideea că efectele psihoterapiei trebuie, în ultimă instanță, să poată fi explicate empiric la nivelul neuronilor individuali și al sinapselor acestora, așa cum pot fi explicate efectele medicamentelor.

În lumina progreselor înregistrate în înțelegerea la nivel biologic a tulburărilor psihice, ne putem întreba acum: încercarea de a evalua psihoterapia pe criterii biologice rămâne un demers profitabil? În ultimele trei decenii am creat

medicamente care sunt eficiente în tratarea unei varietăți de tulburări psihice: tulburarea obsesiv-compulsivă, tulburările de anxietate, tulburarea de stres posttraumatic, depresia, tulburările bipolare și simptomele pozitive ale schizofreniei. Totuși, experiența ne-a arătat totodată limpede că, deseori, medicamentele singure nu sunt un tratament suficient. Unor pacienți le merge mai bine când psihoterapia este combinată cu medicamente, pe când altor pacienți le merge destul de bine numai cu psihoterapia.

În cartea *An Unquiet Mind*, Kay Jamison descrie beneficiile ambelor metode de tratament. Litiul îi preîntâmpina dezastruoasele stări euforice, o ajuta să evite internările, i-a salvat viața împiedicând-o să se sinucidă și a făcut posibilă psihoterapia. „Însă”, scrie ea, „în mod inefabil psihoterapia vindecă. Face o oarecare ordine în confuzie, ține în frâu gândurile și sentimentele terifiante, redă un anumit grad de control și speranță și posibilitatea de a învăța din toate acestea. Pastilele nu te pot ajuta și nu te ajută să revii cu binișorul la realitate” (Jamison, 1996, p. 89).

Psihoterapia nu numai că a contribuit la tratarea bolilor psihice, ci ne-a furnizat totodată un instrument pentru examinarea mecanismelor psihicului, îndepărtând straturile superficiale ale acțiunii și scoțând la iveală motivațiile profunde. Până nu demult existau puține modalități independente și convingătoare de a testa ideile teoriilor psihodinamice sau de a evalua eficacitatea relativă a unei abordări terapeutice sau a alteia. Totuși, se poate ca neuroimagistica să ne ofere tocmai asta: o metodă de a revela atât dinamica psihică, dar și mecanismele creierului viu. Dacă imagistica ar fi fost disponibilă în anul 1894, când Freud a scris „Proiectul de psihologie”, ar fi fost foarte posibil ca el să fi imprimat psihanalizei o traiectorie foarte diferită, menținând-o în strânsă colaborare cu biologia, așa cum arăta în eseul respectiv. În acest sens, combinarea imagisticii cerebrale cu psihoterapia constituie o investigație „de sus în jos” a psihicului ce continuă programul științific conceput inițial de Freud pentru psihanaliză.

Mai mult, am putea spune că imagistica clinică are o importanță chiar mai mare pentru psihiatrie decât pentru neurologie. Un obstacol în calea înțelegerii bolii psihice a constat în limitările modelelor animale. Majoritatea bolilor psihice afectează funcții ce par a fi specific umane — adică limbajul, gândirea abstractă și interacțiunile sociale complexe. Ca urmare, încă nu suntem capabili să elaborăm modele animale pentru o serie de trăsături esențiale ale bolii psihice; ele pot fi studiate cu succes doar la oameni. Psihoterapia dă rezultate, probabil, creând un mediu în care oamenii învață să se schimbe. Dacă acele schimbări persistă în timp, putem conchide în mod rezonabil că psihoterapia

duce la modificări structurale la nivelul creierului, așa cum o fac alte forme de învățare. Într-adevăr, putem deja să efectuăm studii imagistice asupra creierului oamenilor înainte de terapie și după și să vedem astfel consecințele intervenției psihoterapeutice în anumite tulburări.

Studiile imagistice preliminare au arătat că tulburarea obsesiv-compulsivă este asociată cu o intensificare a metabolismului la nivelul nucleului caudat. Schwartz și colegii săi de la Universitatea California din Los Angeles au explicat că metabolismul intensificat poate fi redus printr-o formă de psihoterapie numită terapie prin expunere, precum și prin intermediul inhibitorilor selectivi ai recaptării de serotonină (Schwartz *et al.*, 1996). În plus, studiile imagistice asupra depresiei arată în mod obișnuit o reducere a activității bazale în regiunea dorsolaterală a cortexului prefrontal și o intensificare a activității în regiunea ventrolaterală. Psihoterapia și medicamentele anulează unele aspecte ale acestor două anomalii, dar în acest caz, diferitele modalități de tratament afectează formațiuni anatomice cerebrale distincte (pentru o analiză, vezi Etkin *et al.*, 2005).

Așadar, am putea fi capabili acum să descriem cu oarecare rigurozitate modificările la nivelul creierului survenite în urma terapiei medicamentoase și pe cele survenite în urma psihoterapiei. Mai mult chiar, întrucât în prezent se folosește o varietate de psihoterapii, ar putea fi posibilă diferențierea lor pe baza modificărilor pe care le produc la nivelul creierului. Este posibil ca toate psihoterapiile eficiente să dea rezultate prin intermediul unui set comun de mecanisme anatomice sau se poate să-și atingă obiectivele prin procese vădit diferite. Psihoterapiile eficiente ar putea chiar să aibă efecte secundare, cum au medicamentele. Descrierea psihoterapiilor prin prisma dovezilor empirice ar putea contribui la maximizarea siguranței și eficacității acestor tratamente importante, cum s-a procedat în cazul medicamentelor. Studiile empirice ar contribui, de asemenea, la anticiparea rezultatului unui anumit tip de intervenție terapeutică și i-ar îndruma pe pacienți către terapiile cele mai adecvate pentru ei.

Devine tot mai limpede că o abordare biologică a psihiatriei ne va permite să ajungem la o înțelegere mai profundă a comportamentului uman. Spre exemplu, în prezent pot fi folosite mai multe abordări experimentale pentru a diferenția procesele psihice conștiente de cele inconștiente. Aceste maniere de abordare nu se limitează la inconștientul implicit; ele pot să exploreze și inconștientul dinamic, și pe cel preconștient. O modalitate de a realiza acest lucru constă în compararea tiparelor de activare cerebrală generate de stările

452 perceptive inconștiente și conștiente (ca în cazul percepției fricii) și identificarea formațiunilor cerebrale activate de fiecare stare.

În sfârșit, biologia poate să amplifice contribuția dublă a psihiatriei la medicina modernă: capacitatea de a elabora tratamente medicamentoase eficiente, pe baza neuroștiințelor, și capacitatea de a-i asculta pe pacienți și de a învăța de la ei. Trebuie să combinăm aceste două modalități de tratament în moduri care să fie deopotrivă obiective și eficiente. Dacă avem succes în acest demers, vom îmbina reduționismul radical, forța motrice a biologiei, și țelul umanist de a înțelege psihicul uman, forța motrice a psihiatriei.

Astfel, la jumătate de secol după ce am părăsit psihanaliza pentru că aceasta nu se interesa de biologie, știința a progresat până în punctul în care dispunem de o biologie rudimentară a minții. Obiectivul deceniului următor este dublu: în primul rând trebuie să aflăm cum dau naștere anumite combinații de gene anatomiei cerebrale modificate care duce la boala psihică, prin intensificarea vulnerabilității față de anumite experiențe sociale și de mediu. În al doilea rând, trebuie să vedem cum se pot completa reciproc medicamentele și psihoterapia în tratarea bolilor psihice. Asumându-și această sarcină dublă, biologia se va ocupa de unele dintre problemele care i-au atras spre psihiatrie și psihanaliză pe foarte mulți membri ai generației mele. În plus, cu acest program, noua biologie a minții își va asuma rolul ce îi revine, de punte firească între științele umaniste, care se interesează de natura existenței umane, și științele naturii, care se interesează de natura lumii fizice. Mai mult chiar, în următoarea jumătate de secol, marile universități vor fi judecate după măsura în care reușesc să creeze această punte și contribuie la înțelegerea psihicului uman. Sperăm ca psihiatria și psihanaliza să contribuie esențial la acest demers istoric de a înțelege psihicul în termeni biologici. Dacă reușesc într-adevăr să îndeplinească acest rol, psihiatria și psihanaliza vor atrage din nou cele mai bune și mai luminate minți din generațiile următoare.

Mulțumiri

Laboratorul meu este sprijinit de Institutul de Medicină Howard Hughes, Institutul Fred Kavli pentru Neuroștiințe, Centrul Lieber de cercetare asupra schizofreniei, Fundația Mathers și Institutul Național de Sănătate Mentală. Am beneficiat foarte mult de pe urma comentariilor făcute de Amit Etkin, Marianne Goldberg, Christopher Kellendonk, Henry Numberg, Jonathan Polan și Eleanor Simpson pe marginea introducerii și postfeței. Le sunt recunoscători lui

Howard Beckman și Blair Burns Potter pentru sfaturile editoriale. În sfârșit, le mulțumesc dr. Robert Hales, redactor-șef, și Juliei Bozzolo, redactorul meu de carte de la American Psychiatric Publishing, Inc., pentru ajutorul lor atent în elaborarea formei definitive a acestei cărți. 453

Bibliografie

- Etkin, A., Pittenger, C.J., Kandel, E.R.: Biology in the service of psychotherapy, în *The American Psychiatric Publishing Textbook of Personality Disorders*. Coord. Oldham, J.M., Skodol, A.E., Bender, D.S. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, Inc. 2005, pp 669–682
- Jamison, K.: *An Unquiet Mind*. New York, Vintage Books, 1996
- Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Baxter, L.R. Jr., et al.: Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53: 109–113, 1996

Colaboratori

Thomas D. Albright, Ph.D.

Profesor la Institutul de studii biologice Salk din San Diego, California; cercetător la Institutul de Medicină Howard Hughes, Chevy Chase, Maryland

Arnold M. Cooper, M.D.

Deținător al titlului de „profesor emerit Stephen P. Tobin și dr. Arnold M. Cooper” în psihiatrie de legătură, Colegiul Medical Weill Cornell; psihanalist formator și supervizor la Centrul de formare și cercetare psihanalitică al Universității Columbia, New York

Steven E. Hyman, M.D.

Fost rector al Universității Harvard; profesor de neurobiologie, Facultatea de Medicină Harvard, Cambridge, Massachusetts

Thomas R. Insel, M.D.

Directorul Institutului Național de Sănătate Mentală, Bethesda, Maryland

Thomas M. Jessell, Ph.D.

Cercetător la Institutul de Medicină Howard Hughes, Chevy Chase, Maryland; profesor de biochimie și biofizică moleculară, Centrul Medical al Universității Columbia, New York

Donald F. Klein, M.D.

Profesor de psihiatrie, Colegiul de Medicină și Chirurgie din cadrul Universității Columbia, New York, New York

Joseph LeDoux, Ph.D.

Deținător al titlului de „profesor de științe Henry și Lucy Moses”, Centrul de Neuroștiințe al Universității New York

- 456 **Eric J. Nestler, M.D., Ph.D.**
Cunoscut cercetător în domeniul neuropsihofarmacologiei, este șeful Departamentului de Neuroștiințe de la Centrul Medical Mount Sinai din New York
- John M. Oldham, M.D.**
Profesor și vicedecan al Departamentului de Psihiatrie și Științe Comportamentale de la Colegiul Baylor de Medicină din Houston, Texas
- Herbert Pardes, M.D.**
Psihiatru și director executiv al Spitalului Presbiterian din New York
- Michael I. Posner, Ph.D.**
Profesor emerit la Universitatea din Oregon; profesor adjunct la Departamentul de psihiatrie, Colegiul de Medicină Weill din New York (Institutul Sackler).
- Judith L. Rapoport, M.D.**
Directoarea Secției de psihiatrie pediatrică a Institutului Național de Sănătate, Bethesda, Maryland
- Charles F. Zorumski, M.D.**
Deținător al titlului de „profesor Samuel B. Guze” și șeful Departamentului de psihiatrie, profesor de neurologie, Facultatea de Medicină a Universității Washington din St. Louis, statul Missouri

Indice de termeni

- A**
- abordare reducionista 13, 201, 249, 250, 251, 253, 254, 286, 288, 357, 399, 401, 403, 404, 405, 428, 444
- abordare holistică 253
- abuz sau neglijare a copilului 113
- accident vascular cerebral 362
- acetilcolină (ACh) 200, 205, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 221, 222, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 272, 273, 278, 279, 312, 313
- acetilcolinesterază (AChE) 211, 221, 278
- acetilcolintransferază 222
- acid γ -aminobutiric (GABA) 265, 272, 274
- acid γ -aminobutiric (GABA), receptori de 267, 268
- adaptare biologică 162
- adenilat ciclază 177, 236
- adenozin trifosfat (ATP) 268, 413
- ADN (acid dezoxiribonucleic) 23, 55, 56, 71, 72, 73, 130, 181, 183, 184, 188, 204, 206, 208, 232, 233, 238, 243, 259, 296, 316, 379, 407, 409, 415, 441, 442, 443
- ADN complementar (ADN-c) 232, 238
- afectivitate 58, 208, 248, 251, 318, 353, 374, 375
- agnozii 328
- agorafobie 147, 149
- agrină 313
- apolipoproteină (apo E-4) 291
- Alzheimer, boala 28, 58, 77, 83, 251, 289, 290, 291, 362, 378, 396, 442, 443
- Alzheimer, polimorfisme genetice și riscul de boală 442
- Amendamentele Kefauver-Harrison din 1962 privind medicamentele 146
- amnezie infantilă 92, 115
- amnezie (vezi pierderi de memorie) 102, 111, 115, 118
- amorsaj (priming) 86, 103, 370, 371, 372, 373
- AMP ciclic (AMP-c) 48, 174, 175, 176, 177, 178, 182, 183, 185, 186, 187
- anatomia sistemului nervos 50, 77, 121, 125, 126, 127, 199, 208, 221, 281, 309, 317
- angoasa de castrare 149
- angoasa-semnal 111, 112, 113, 148, 157, 158, 159
- anticorpi monoclonali 228, 239
- antidepresive tricyclice 145, 158
- antidisciplină 32, 33, 34
- antipsihotice 28, 145
- anxietate 5, 20, 29, 78, 93, 100, 112, 113, 116, 120, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 157, 158, 159, 160, 161, 162,

167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 176, 178, 179, 188, 191, 192, 291, 450
 anxietate anticipativă (vezi angoasa-semnal) 112, 188, 189, 191
 anxietate cronică 147, 148, 158, 180
 anxietate de separare 149, 150
 anxietate generalizată (TAG) 147, 149
 Aplysia californica 5, 9, 10, 18, 23, 27, 44, 45, 46, 48, 52, 53, 80, 148, 149, 152, 154, 163, 167, 168, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 178, 179, 180, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 215, 216, 224, 243, 245, 249, 250, 281, 282, 380, 382, 390, 391, 399, 400, 401, 405, 407, 408, 409, 411, 413, 415, 419, 423, 424, 427, 428, 430, 431, 432, 433, 434, 435
 apoptoză 300, 301
 ARN (acid ribonucleic) 56, 71, 72, 78, 79, 117, 181, 182, 183, 184, 201, 204, 207, 211, 215, 233, 234, 238, 289, 407, 409, 417
 ARN mesager 72, 78, 79, 181, 184, 233, 407
 ARN mesager (ARN-m) 182, 183, 184, 211, 233, 234, 238, 417
 asociere liberă 93, 97, 107
 atac de panică 147, 149, 150, 158
 atașament 29, 93, 99, 114, 115, 116, 117, 149, 150
 atașament nesigur 114
 atenție 48, 57, 87, 104, 287, 309, 346, 356, 357, 358, 359, 361, 362, 364, 366, 367, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 428
 atenție senzorială 358
 atrofie 118, 119, 150
 autism 58, 83, 132
 autovătămare 92
 axa HHS (hipotalamus-hipofiză-supra-renale) 116, 117, 150

axon 179, 209, 210, 219, 220, 225, 226, 227, 228, 231, 236, 239, 253, 254, 255, 256, 258, 259, 292, 297, 301, 302, 303, 304, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 315, 316, 323, 416

B

baza biologică a unicității 443
 benzodiazepine 145, 158
 betablocați 158
 biologia sistemelor 56
 biologie moleculară 13, 23, 25, 32, 130, 156, 168, 199, 200, 201, 203, 204, 206, 207, 208, 225, 244, 254, 261, 292, 429
 bisexualitate 122
 blocarea creșterii prelungirilor neuro-nale 231
 boală coronariană 150, 437, 443
 boli psihice organice 50, 77
 boli psihosomatice 62
 Broca, aria lui 373
 Brodmann, ariile 80
 Brodmann, harta citoarhitectonica a lui 319

C

caderine 305, 311
 căi de semnalizare inductivă 297, 315
 căile mesagerilor secunzi 419
 calcineurină 427
 calcitonină 223, 234
 canale de calciu 176, 180
 canale de potasiu 185, 189, 271
 canale de scurgere 209, 259
 canale de sodiu 176
 canale ionice 200, 210, 215, 219, 235, 272, 287, 290, 419
 canalopatii 290
 cartografierea haplotipurilor 56
 castrare 124, 149
 cataracte congenitale 37

catecolamine 220
 cauzalitate 51, 75, 111
 cauzalitate psihică 102, 111
 C. (Caenorhabditis) elegans 163, 200, 206, 226, 227, 296, 297, 300, 304, 305, 386, 390
 celule ganglionare retiniene 323, 324, 327, 334, 335
 celule Purkinje 234, 237, 238
 citoarhitectonică 319
 clonare 200, 207, 208, 217, 231, 239, 265, 268, 272, 297
 clozapină 28
 codoni 181
 cogniție 55, 57, 59, 86, 167, 205, 249, 254, 288, 357, 368, 369, 374, 375
 complementaritate 33
 complex distro-glicoproteic 288
 complex Oedip 115
 comportament 10, 11, 13, 14, 22, 23, 27, 29, 31, 34, 36, 37, 42, 43, 44, 45, 48, 50, 51, 55, 59, 62, 63, 67, 68, 69, 70, 73, 74, 76, 77, 79, 82, 86, 99, 105, 107, 108, 109, 114, 116, 117, 121, 123, 124, 126, 128, 129, 130, 154, 156, 157, 165, 166, 167, 172, 173, 176, 178, 180, 184, 188, 192, 201, 209, 224, 225, 240, 242, 243, 248, 249, 250, 252, 253, 256, 258, 273, 318, 320, 323, 331, 333, 354, 357, 369, 370, 375, 379, 399, 403, 405, 407, 409, 411, 412, 438, 446, 451
 comportament adictiv 438
 comportamentalism 165
 comportament sexual 123, 124, 126
 condiționarea fricii 111, 112, 153, 154
 condiționare apetitivă 111
 condiționare asociativă 111, 148
 condiționare aversivă 148, 161, 168, 172, 188
 condiționare clasică 108, 109, 111, 112, 148, 160, 161, 164, 165, 169, 188, 189, 190, 191, 243, 281, 408, 409

condiționare defensivă 111, 112
 condiționare întârziată 109, 110
 condiționare operantă 63
 conductivitate 200, 261, 271
 conexiuni sinaptice 24, 46, 48, 50, 51, 80, 118, 127, 248, 282, 311, 313, 349, 409, 413, 414, 415, 419, 424
 conflict 32, 92, 104, 370, 372, 373, 375
 conflict afectiv 374
 conflict cognitiv 374
 conflict cronic 148
 conflict inconștient 62, 104
 conflict intrapsihic 91
 conflict sexual 87
 conștientizarea stimulilor senzoriali 348, 356, 362
 conștiință 57, 87, 92, 102, 104, 120, 153, 166, 318, 334, 335, 341, 345, 347, 348, 356, 357, 358, 361, 362, 365, 372, 375, 376, 377, 378, 379, 403, 437, 445
 constituirea circuitelor neuronale 292, 304
 contiguitate 108, 165
 contiguitate temporală 164, 165
 controlul supraviețuirii neuronilor 297
 conversie chimică 229
 cortex cingulat 368
 cortex prefrontal 102, 106, 112, 120, 121, 451
 cortex somatosenzorial 80, 81, 352
 creier 6, 10, 13, 15, 19, 20, 22, 24, 32, 38, 41, 42, 50, 51, 52, 56, 57, 58, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 77, 78, 80, 82, 83, 85, 87, 92, 94, 99, 100, 101, 102, 109, 114, 115, 120, 124, 126, 127, 128, 130, 132, 147, 152, 153, 156, 165, 166, 184, 192, 204, 205, 206, 207, 208, 217, 221, 223, 225, 229, 232, 233, 234, 237, 238, 239, 244, 247, 248, 250, 252, 253, 254, 255, 256, 258, 264, 268, 280, 291, 292, 293, 301, 314, 317, 318, 319,

460

320, 322, 329, 333, 337, 338, 351, 354, 357, 366, 368, 376, 403, 404, 407, 412, 416, 437, 439, 440, 443, 444, 445, 449, 450, 451

creșterea axonilor 302, 304, 305, 307, 315

cromozom X 123, 288

cromozom Y 123, 124

Cushing, sindrom 118, 119

D

darwinism social 69, 70, 446

deafertenatie 352

deafertenatie selectiva 352

deficit de atentie 375, 376

dementa 362

dendrite 119, 220, 236, 254, 255, 301, 350, 417

depolarizare 176, 191, 210

depresie 35, 66, 78, 93, 113, 118, 119, 120, 149, 181, 184, 251, 291, 378, 438, 443, 450, 451

descarcare 150, 176, 177, 178, 179, 210, 219, 220, 274, 275, 285, 286, 323, 329, 346, 349, 350, 400, 412, 424

determinism psihic 96, 101, 102, 106, 107, 108, 109, 111, 112

dexametazona 120

dezvoltarea copilului 96, 97, 149

dezvoltarea gonadelor 123, 124

dezvoltare psihosexuala 122

diacilglicerol 272

dimorfism sexual 124, 125

dispnee 147, 149, 150, 151

distrofie Becker 288

distrofie musculara Duchenne 288

distrofii musculare 288

distrofina 288

diversitatea anticorpilor 130, 235

diversitate neuronală 235, 236, 293, 294, 297

doctrina neuronului 319

dopamina 220, 376, 422, 423

dopamin β-hidroxilaza (DBH) 220, 221

Drosophila 76, 194, 200, 204, 206, 207, 213, 217, 218, 228, 238, 240, 243, 245, 282, 296, 297, 304, 305, 384, 389, 390, 392, 394, 395, 396, 398, 405, 424

dualitate terapeutica 28

E

E. (Escherichia) coli 204, 205, 207, 242

efectul Stroop 372, 375

eliberare prin exocitoza 200, 274

empatie 65, 375

ephrine 306, 307

epilepsie 290

epinephrina 220

ereditate 130, 204

estrogen 124

etologie 33

Eu 91, 104, 122

eugenie 70, 446

evolutie culturala 73

exocitoza 200, 210, 274, 278, 413

F

facilitare presinaptica 27, 48, 148, 173, 175, 177, 189, 190, 191, 412, 414

factor de activare/factor activator (FA) 413, 415

factor de elongatie 1α (EF1α) 413

factor eliberator de corticotropina (CRF) 224

factori de transcriere 296, 297, 314, 315

factorul de crestere neuronală (NGF) 231, 300

factorul determinant al formarii testiculelor 123, 124

factor β transformator al creșterii (TGF-β) 294, 295

farmacoterapie 82, 132, 133, 145

feniletanolamina N-metiltransferaza (FNMT) 220

fenotip 71, 192, 314

fibroblaste 230, 294, 295, 300

filiatie celulara 225, 226, 227, 237

Flexner, raportul 134, 135

fluoxetina 82

fluxuri de procesare 349

fluxuri de procesare paralele 333

fobie de scoala 149

fobie sociala 147

fobii 147

formare in psihiatrie 21, 31

fosforilare 48, 178, 185, 191, 216, 234, 272, 273, 414, 427

fosforilarea proteinelor 201

frica 22, 111, 112, 147, 148, 150, 151, 152, 153, 154, 157, 158, 160, 161, 162, 168, 172, 174, 192, 408, 452

functii executive 370

G

gemeni 73, 74, 75, 126, 445

gene 6, 10, 23, 24, 29, 55, 56, 57, 67, 68, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 82, 113, 116, 123, 125, 126, 127, 128, 149, 150, 153, 156, 168, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 192, 194, 200, 204, 205, 207, 212, 214, 215, 217, 220, 223, 224, 225, 227, 232, 233, 234, 238, 239, 240, 241, 243, 245, 273, 282, 283, 288, 289, 291, 293, 294, 295, 296, 297, 300, 311, 312, 313, 314, 316, 349, 350, 357, 379, 387, 388, 389, 391, 395, 396, 397, 400, 403, 413, 414, 415, 416, 419, 420, 421, 426, 428, 429, 430, 437, 439, 441, 442, 449, 452

genetica moleculara 27, 180, 188, 192, 203, 208, 214, 291

genetica psihiatraca 57, 65

genomica 233, 439, 440

genotip 57

glicina 265, 266, 267, 268, 269

glucocorticoizi 116, 117, 118, 120, 222

glutamat 119, 265, 266, 267, 268, 271, 272, 283, 287, 309, 414, 421

Golgi, aparat 219, 220, 278

gonade 124

grupul de studiu Boston 105, 129

H

halucinatii 369

hedgehog („arici“) 295, 300

heterogenia antigenica a celulelor 235, 239

heterosexualitate 125, 126

5-hidroxitriptamina (vezi serotonină) 268

hiperplazie congenitala de suprarenale 124

hipertensiune 57, 62, 76, 442, 443

hipocamp 15, 16, 18, 55, 86, 102, 103, 109, 111, 112, 117, 118, 119, 120, 121, 257, 281, 283, 284, 285, 286, 291, 292, 350, 376, 404, 405, 421, 423, 424, 425, 427, 429

hipotalamus 16, 112, 116, 117, 118, 124, 125, 150, 222

homeodomeniu 296, 297

homosexualitate 122, 123, 125, 126

hormon adrenocorticotrop (ACTH) 117, 222, 224

hormoni gonadali 124

hospitalism 35

huntingtina 289

Huntington, boala 75, 288, 289, 290

I

imagistica 24, 27, 56, 68, 77, 82, 86, 93, 105, 106, 113, 120, 127, 212, 357, 367, 369, 451

461

- 462 imagistică funcțională prin rezonanță magnetică (RMN-f) 357
 imipramină 147
 inconstient 13, 14, 55, 57, 58, 61, 62, 63, 67, 86, 87, 91, 92, 96, 100, 101, 102, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 111, 118, 120, 128, 129, 131, 132, 149, 150, 157, 166, 371, 451, 452
 inconstient preconstient 104, 106, 120
 inconstient procedural 104, 106, 107
 încredere 58, 71, 135, 146, 428, 429
 individualitatea vieții psihice 445
 inducție mezodermică 294
 îngrijire 21, 28, 35, 113, 117, 145, 374, 440, 441, 447, 448
 îngrijire dirijată (managed care) 84, 133, 441
 inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) 145, 158
 inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS) 82, 279
 integrine 305
 interacțiune mamă-sugar 93, 114, 115, 116
 interleukină 300
 interpretare 93, 97, 98, 127, 129, 340
 invarianța semnalelor de formă 343
 învățare 10, 11, 18, 20, 24, 27, 42, 43, 46, 50, 51, 55, 68, 71, 73, 77, 80, 102, 103, 107, 108, 109, 118, 127, 148, 149, 150, 153, 154, 155, 158, 161, 163, 164, 165, 168, 178, 180, 181, 184, 185, 189, 192, 240, 243, 248, 250, 281, 282, 287, 318, 399, 400, 401, 403, 404, 405, 407, 408, 409, 411, 424, 426, 428, 445, 451
 învățarea perceptivă 351, 352
 învățare apetitivă 161
 învățare aversivă 161
 ipoteza afinității chimice 302
 ipoteza ionică a semnalizării nervoase 210, 259, 261, 265
 ipoteza rezonanței privind dezvoltarea axonului 302
 irigare cu sânge 362, 372
 iubire 57, 92
 J
 joncțiuni permeabile (de comunicare) 219
 joncțiuni sinaptice 267
 L
 limbaj 57, 85, 86, 100, 167, 207, 208, 252, 318, 322, 403, 404, 450
 litiu 28, 133, 450
 lob parietal 328, 335, 359, 362, 366, 367, 368
 lob temporal median 86, 102, 103, 281, 292, 421
 localizarea funcției de alertare și a celei afective 368
 Lou Gehrig, boala 289
 M
 mamă 35, 93, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 122, 149
 mamă-surogat 37, 114
 Manualul de diagnostic și statistică a tulburărilor mentale 248, 250
 matrice extracelulară 229, 230, 288
 mecanisme de apărare 104, 112, 138, 150
 mecanisme de procesare a informațiilor 321
 medicina personalizată 445
 memorie 10, 11, 13, 14, 15, 18, 20, 22, 24, 25, 27, 43, 45, 46, 57, 80, 86, 87, 92, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 109, 111, 115, 118, 120, 121, 126, 131, 135, 152, 153, 154, 155, 181, 187, 208, 240, 243, 249, 250, 251, 252, 280, 281, 282, 283, 287, 290, 291, 292, 318, 322, 336, 353, 356, 366, 367, 378, 399, 400, 401, 403, 404, 407, 408, 412, 415, 416, 417, 419, 421, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430
 mentalizare 93
 metaboliți ai acidului arahidonic 272
 metapsihologie 22, 96, 145, 146, 155, 156
 miastenia gravis 213
 miotonie 290
 moarte celulară 235, 299, 300
 molecule de aderență ale celulei nervoase (N-CAM) 228, 229, 230
 morală 105, 111
 motivație 96, 100
 muzicieni 127, 128
 N
 neajutorare 112, 159
 neajutorare învățată 149
 neglijare 113, 362, 363, 366
 neglijare spațială 354, 355
 neureguline 313
 neurobiologie moleculară 203, 209, 225, 240, 244
 neurofibrile 255
 neurofiziologie 15, 319, 324, 331, 336, 355
 neurogeneză 225, 296, 315, 353
 neuroimagistică 24, 57, 357, 359, 364, 374, 375, 450
 neuroleptice 28
 neurologine 311
 neuroni motorii 44, 45, 173, 174, 231, 256, 258, 265, 299, 302, 411, 416, 419
 neuropatologia bolilor psihice 77, 249, 291, 449
 neuropeptida Y (NPY) 279
 neuropsihofarmacologie 22, 456
 neuropsihologie 85, 318, 322, 328, 349
 neuroștiința cognitivă 97, 99, 129
 neuroștiința cognitivă a memoriei 86
 neuroștiința sistemelor 56, 317, 318, 320, 323, 334, 352, 353
 neuroștiințe 10, 13, 19, 23, 25, 29, 55, 56, 57, 58, 62, 63, 64, 66, 67, 68, 70, 84, 86, 91, 92, 93, 94, 96, 104, 130, 131, 146, 149, 150, 152, 153, 154, 199, 200, 201, 203, 225, 240, 247, 248, 249, 251, 253, 259, 265, 291, 322, 345, 348, 351, 353, 358, 377, 378, 429, 439, 440, 445, 452
 neurotransmițători 24, 27, 56, 200, 223, 267, 272, 278, 279, 314, 412, 417, 419, 420
 neurotrofine 299, 300, 310
 nevroză 51, 79, 82, 146, 147, 151
 nevroză obsesiv-compulsivă 20
 norepinephrină 220, 221, 278, 279, 362
 nucleu amigdalian 29, 103, 111, 112, 117, 281, 291, 376
 nucleu bazal 291
 nucleu caudat 82, 103, 451
 nucleul geniculat lateral (LGN) 323, 324, 333, 334, 335
 O
 obișnuire 27, 43, 44, 45, 46, 48, 80, 243, 281, 408
 organizarea analizatorului vizual 338
 orientare sexuală 102, 122, 123, 125, 126
 P
 paralizie periodică hiperkalemică 290
 paramiotonie congenitală 290
 Parkinson, boala 24, 58, 83, 289, 290
 peptidă intestinală vasoactivă (PIV) 279
 peptide opioide 223, 234
 percepție 38, 86, 123, 132, 205, 208, 240, 252, 253, 254, 318, 320, 322, 323, 325,

329, 330, 333, 336, 340, 341, 342, 343, 344, 348, 356, 362, 365, 366, 378, 452
 pierderi de memorie 118
 placă neuromotorie 231, 265, 273, 274, 312
 placebo 133, 134, 145, 146
 plasticitatea creierului 248
 plasticitate neuronală și perceptivă 351
 plasticitate sinaptică 10, 276, 280, 283, 286, 411, 412, 421, 428
 pluralism biologic 56
 poartă de ligand 214, 265, 267, 268, 271, 272, 287, 290
 poartă de voltaj 209, 210, 259, 261, 264, 265, 267, 268, 269, 272, 274, 287, 290
 polarizare dinamică 255, 256
 polimorfism 442, 443, 446
 poliproteină 222, 223, 224
 potențare de lungă durată (LTP) 118, 283, 286, 379, 383, 388, 398, 421, 425, 430, 431, 432, 434, 435
 potențiale de acțiune 189, 217, 235, 253, 267, 285, 323, 350
 presenilina 1 și presenilina 2 în boala Alzheimer 291
 principiul polarizării dinamice 255, 256
 privare de mamă 35
 privare în prima copilărie 34
 privare senzorială 35, 37, 41, 50, 51, 77
 privare socială 34, 35, 41
 privare vizuală 38, 42
 procariote 168, 271, 272
 procesare vizuală 253, 321, 323, 329, 336, 337, 343, 349, 353, 354
 procese psihice 14, 20, 23, 33, 55, 57, 61, 62, 63, 66, 67, 68, 69, 77, 83, 84, 86, 87, 96, 100, 101, 102, 104, 106, 109, 118, 131, 132, 156, 164, 192, 244, 252, 254, 403, 440, 444, 445, 451
 procese psihice inconștiente 14, 63, 87, 96, 101, 102, 104, 106, 118, 132, 166
 prodinorfină 223
 proenkefalină 223
 progesteron 124
 proiecții retinotectale 302, 307
 Proiectul Genomul Uman 55
 Proiectul internațional de cartografiere a haplotipurilor 56
 proopiomelanocortină 222, 223
 propranolol 158
 prosopagnozie 331
 proteina 1 de legare a elementului de răspuns al AMP-c (CREB-1) 282, 283, 413, 414
 proteina 2 de legare a elementului de răspuns al AMP-c (CREB-2) 282, 413
 proteina cu legare la stimulatorul casei CAAT (C/EBP-Ap) 415
 proteină membranară 187, 211, 219, 242, 264, 277, 286
 proteinkinaza A 282, 413
 proteinkinaza activată de mitogeni 282, 413, 415
 proteinkinaza C 282
 proteoglican 230, 231, 313
 psihanaliză 3, 4, 5, 11, 13, 14, 15, 18, 19, 20, 22, 25, 33, 34, 55, 61, 62, 63, 66, 85, 86, 87, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 104, 105, 111, 123, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 138, 143, 150, 152, 153, 166, 167, 403, 404, 450, 452
 psihiatrie 5, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 34, 50, 52, 55, 57, 58, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 76, 77, 83, 84, 85, 95, 130, 145, 146, 150, 153, 154, 155, 156, 157, 192, 199, 247, 248, 288, 292, 401, 429, 446, 449, 450, 451, 452, 455, 456

psihic 13, 14, 20, 21, 22, 24, 32, 33, 34, 35, 50, 51, 52, 58, 63, 67, 69, 76, 77, 80, 83, 84, 86, 92, 94, 96, 97, 99, 100, 101, 102, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 122, 127, 129, 135, 154, 166, 247, 248, 252, 320, 365, 429, 437, 440, 443, 444, 448, 450, 452
 psihofarmacologie 28, 58, 66, 131, 145, 146, 147, 192
 psihofizică 320, 322
 psihologia comportamentalistă 86, 156, 165
 psihologia Eului 91
 psihologia sinelui 91
 psihologie 11, 23, 24, 33, 34, 63, 66, 84, 86, 88, 91, 95, 96, 98, 130, 134, 135, 155, 156, 163, 164, 165, 166, 171, 199, 253, 281, 292, 320, 321, 322, 344, 365, 378, 404, 429, 450
 psihologie cognitivă 23, 24, 66, 86, 96, 130, 135, 155, 156, 163, 165, 166, 171, 253, 281, 292, 321, 365, 378, 429
 psihoterapie 17, 21, 22, 24, 27, 31, 51, 55, 56, 57, 58, 68, 82, 83, 84, 102, 126, 128, 132, 133, 145, 156, 184, 247, 248, 445, 449, 450, 451, 452
 psihoză 50, 58, 62, 77, 133
 pulsioni 58, 104, 122, 124, 147, 149, 166

R

rasism 69
 rata metabolismului glucozei 82
 reacție de tip luptă sau fugă 154
 receptor de acetilcolină (AChR) 200, 205, 210, 211, 212, 215, 216, 217, 218, 225, 231
 receptori asociați cu proteina G 272
 receptori de glutamat 268
 receptori de N-metil-D-aspartat (NMDA) 242, 268
 receptori ionotropi 272, 274, 419

receptori metabotropi 272, 274, 419
 receptori olfactivi 312
 receptor muscarinic 215
 receptor nicotinic 200, 205, 212, 214, 215, 218, 268
 recunoaștere celulară 225, 230, 236, 304
 recunoaștere neuronală 235, 236, 305
 refulare 104, 118, 148
 regenerare neuronală 210, 315, 316
 reglare afectivă 368, 374
 relația psihic-creier 69
 religia și biologia 441
 reprezentare 113, 127, 156, 166, 252, 283, 334, 337, 338, 341, 344, 345, 346, 353, 354, 357, 365, 366, 367, 369, 421, 424, 426
 reprezentare vizuală 357, 365, 366, 369

S

schizofrenic 64, 75, 369, 376
 schizofrenie 17, 18, 24, 57, 58, 62, 66, 74, 75, 76, 78, 79, 132, 181, 184, 192, 251, 291, 375, 376, 377, 450, 452
 scleroză laterală amiotrofică 289
 Se 104
 selecție naturală 70, 73, 441, 443, 446
 selectivitate ionică 215, 216
 semnalizarea la nivelul celulelor nervoase 240
 semnalizare prin gradient morfogenetic 295
 sensibilizare 27, 43, 44, 46, 48, 49, 50, 148, 149, 154, 160, 161, 162, 168, 169, 173, 174, 176, 177, 179, 180, 185, 187, 188, 189, 190, 191, 243, 250, 281, 282, 407, 408, 409, 412, 413, 414, 415, 419
 serotonină 48, 56, 82, 149, 174, 176, 178, 185, 189, 191, 216, 221, 272, 279, 282, 283, 412, 414, 415, 416, 417, 419, 451
 sexualitate 122, 124
 sexualitate infantilă 96

466	sinaptobrevină 276, 277 sinaptotagmină 277, 278 sindroame clinice de anxietate 148, 157 sindroame psihiatrice funcționale 77 sindromul X fragil 289 sintaxină 276, 277 sinucleină 289 sistem nervos 10, 27, 50, 77, 80, 116, 120, 124, 150, 154, 155, 163, 166, 167, 188, 199, 200, 206, 207, 208, 215, 221, 224, 225, 228, 229, 231, 232, 235, 237, 239, 244, 251, 253, 254, 256, 258, 259, 265, 274, 279, 280, 288, 290, 293, 294, 295, 297, 299, 304, 305, 307, 312, 315, 377, 399, 405, 407, 411 sociobiologie 69 stigmatizarea bolilor psihice 63 stimul 20, 27, 36, 37, 38, 41, 42, 43, 44, 46, 48, 53, 79, 80, 96, 107, 108, 109, 110, 112, 113, 148, 152, 153, 154, 158, 159, 160, 162, 164, 166, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 183, 185, 222, 240, 253, 256, 275, 282, 283, 320, 322, 324, 327, 329, 333, 340, 342, 343, 346, 352, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 364, 365, 366, 367, 374, 376, 377, 388, 407, 408, 411, 412, 416, 423, 433 stocare mnezică 6, 10, 14, 18, 23, 111, 153, 280, 281, 282, 283, 286, 292, 350, 377, 399, 400, 403, 404, 405, 408, 409, 416, 419, 421, 423, 424, 427, 428, 429 studii genetice 243, 279, 297 sugar 34, 35, 93, 114, 115, 116, 118, 161, 364, 374 Supraeu 122, 149 T tehnica patch-clamp 206, 211, 216, 263, 264 tehnica voltage clamp 264 tehnici imagistice cerebrale 27 teoria kleiniană 91 teoria relațională 91 terapie comportamentală 82 terapie prin expunere 451 terapie psihodinamică 58, 62 testosteron 124, 125 ticuri 93 tirozinhidroxilază (TH) 220 tomografie cu emisie de pozitroni (PET) 57, 77, 357 topologie membranară 267 Tourette, sindromul 58 transfer 104, 105 transmițători peptidici 221, 222, 223, 235, 272, 279 transmițători sinaptici 219 transmiterea potențialelor de acțiune 350 transmitere a schizofreniei 75 transmitere a semnalelor 17, 209, 253, 258, 259, 261, 264 transmitere a senzației gustative 223 transmitere chimică 219, 265, 417 transmitere colinergică 205 transmitere de informații ereditare 70 transmitere dominantă 289 transmitere dublă 279 transmitere electrică 219, 255, 265, 267 transmitere genetică 71, 75 transmitere neuromotorie 241 transmitere neuronală 259, 265 transmitere postsinaptică 273 transmitere sinaptică 45, 48, 146, 191, 201, 210, 219, 221, 241, 253, 259, 264, 265, 267, 273, 276, 278, 287, 312, 400, 424, 428 transportori membranari 278 trauma nașterii 149, 151 tulburarea deficitului de atenție 375, 376 tulburare bipolară 57, 58, 132, 291, 450 tulburare de stres posttraumatic 78, 111, 113, 147, 450 tulburare maniaco-depresivă 66, 78, 133 tulburare obsesiv-compulsivă 78, 82, 147, 450, 451 tulburări cu codon repetitiv 288, 289 tulburări de anxietate 120, 147, 151, 450 tulburări de personalitate 42, 62, 82, 132, 248 tulburări neurologice 28, 58, 200, 290, 291, 301, 315 tulburări psihiatrice 22, 50, 248, 291, 445, 450	U umanism 24, 93, 437, 438, 439, 440, 446, 448 V vezicule sinaptice 176, 177, 178, 179, 180, 187, 210, 219, 220, 234, 235, 274, 276, 277, 278 vise 106 voință 254, 356, 357, 369, 376, 378	467
-----	--	--	-----